

Les Accidents Hémorragiques des Traitements Anticoagulants

A propos de 30 observations

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 5 JUILLET 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

MILLISCHER Elisabeth

Née le 5 Décembre 1926, à BRACON (Jura)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1954

MILLISCHER (Elisabeth)

Accidents hémorragiques des traitements anticoagulants. A propos de 30 observations.

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts, C. Annequin, 1954. In-8, 88 pages.

**(Thèse Médecine Lyon, 1953-1954
N° 158)**

MILLISCHER (Elisabeth)

Accidents hémorragiques des traitements anticoagulants. A propos de 30 observations.

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts, C. Annequin, 1954. In-8, 88 pages.

**(Thèse Médecine Lyon, 1953-1954
N° 158)**

MILLISCHER (Elisabeth)

Accidents hémorragiques des traitements anticoagulants. A propos de 30 observations.

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts, C. Annequin, 1954. In-8, 88 pages.

**(Thèse Médecine Lyon, 1953-1954
N° 158)**

MILLISCHER (Elisabeth)

Accidents hémorragiques des traitements anticoagulants. A propos de 30 observations.

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts, C. Annequin, 1954. In-8, 88 pages.

**(Thèse Médecine Lyon, 1953-1954
N° 158)**

LES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES
DES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS

A propos de 30 observations

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....	MM. J. LEPINE
Doyen	HERMANN
Assesseur	GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, FAYRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAYVAULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	X...
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOUT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHEIM
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS dét. à Beyreuth
Médecine du Travail.....	MAZEL
Parasitologie et Pathologie exotique.....	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	DELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Histologie.....	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine légale et dentologie.....	BOURRET
Thérapeutique.....	LEVRAI
Hygiène.....	SOHIER
Biologie médicale.....	JOURDAN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND.
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Pharmacie analytique pharmaceutique.....	BADINAND.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVON
Physique biologique.....	BERGER

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Parasitologie.....	MM. COUDERT	Bactériologie.....	MM. A. BERTOYE
Parasitologie.....	ROMAN	Physiologie.....	CHÂTONNET
Histologie.....	TUSQUES	Physiologie.....	CIER
		Biochimie médicale.....	R. CREYSSEL

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale.....	MM. BRUN	Obstétrique.....	MM. BROCHIER
Pathologie médicale.....	M. GIRARD	Obstétrique.....	MAGNIN
Pathologie médicale.....	P. GIRARD		MATHIEU
Pathologie médicale.....	JEUNE	Anatomie pathologique.....	A. GUICHARD
Pathologie médicale.....	VACHON	Anatomie.....	M. LATARJET
Pathologie médicale.....	GALY	Neuro-chirurgie.....	LEQUIRE
Pathologie médicale.....	GONIN	Oto-rhino-laryngologie.....	MAYOUX
Pathologie chirurgicale.....	BERARD	Ophthalmologie.....	PAUFIQUE
Pathologie chirurgicale.....	DARGENT	Urologie.....	PERRIN
Pathologie chirurgicale.....	DESJACQUES	Dermato-syphiligraphie.....	THIERS
Pathologie chirurgicale.....	LABRY	Médecine légale.....	ROCHE
Pathologie chirurgicale.....	MANSUY		
Pathologie chirurgicale.....	A. TRILLAT		
Pathologie chirurgicale.....	GUILLET		
Orthopédie.....	J. MARION		

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Hygiène.....	BENAZET
--------------	---------

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. WERTHEIMER, Président ; CROIZAT, GUILLET, MAGNIN, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE SCOLAIRE 1953-1954 — N° 158

Les Accidents Hémorragiques des Traitements Anticoagulants

A propos de 30 observations

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 5 JUILLET 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

MILLISCHER Elisabeth

Née le 5 Décembre 1926, à BRACON (Jura)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1954



A MES PARENTS

Grâce à eux, j'ai pu entreprendre et mener à bien ces études.

Qu'ils trouvent ici un témoignage de ma profonde affection.

A MES FRERES ET SŒURS

Qui m'ont encouragée et soutenue dans cette voie.

A MA BELLE-SŒUR

Avec toute mon affection.

A TOUS LES MIENS

Affectueusement.

Au Docteur L. ACCASSAT
Ex-Chef de Clinique à la Faculté de Lyon
Chirurgien à l'Hôpital de Givors

Son enseignement m'a été très précieux pendant ces deux années.

Son intégrité et ses dons humains m'ont montré ce que doit être le Médecin.

Au Docteur J. FAVRE-GILLY

Qui a eu l'obligeance de me communiquer ses observations personnelles et m'a guidée tout au long de ce travail.

Respectueux hommages.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Le Professeur Pierre WERTHEIMER

Professeur à la Faculté, Chirurgien des Hôpitaux

Qui a bien voulu présider cette thèse et nous
accueillit avec bienveillance dans son service.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profond
respect.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553211_0055

A NOS JUGES

Le Professeur CROIZAT

Professeur à la Faculté, Médecin des Hôpitaux

Dont les travaux en hématologie font foi.
Hommage respectueux.

Le Docteur GUILLET

Professeur Agrégé à la Faculté

Qui nous a suggéré cette thèse et dont j'ai pu
apprécier la rigueur chirurgicale.

Qu'il trouve ici l'expression de mes sentiments
reconnaissants et respectueux.

Le Docteur MAGNIN

Professeur agrégé à la Faculté

Dont nous avons pu apprécier l'enseignement
lors de notre stage en obstétrique, et qui a bien
voulu accepter d'être un de nos Juges.

Respectueux hommage.

A MES MAITRES A LA FACULTE ET DANS LES HOPITAUX

A MES CAMARADES D'ETUDE

A MES AMIS

INTRODUCTION

Découverte dès 1916 par Mac Lean, l'Héparine n'a fait son apparition en thérapeutique qu'en 1936 sous l'égide des écoles canadienne et suédoise et de leurs représentants (Murray, Barker, Jorpes, Crafoord, Wetterdal, Bauer, Ziliacus, pour ne citer que les principaux).

Puis, en 1942, ce fut l'introduction de la Dicoumarine en clinique grâce à Allen, Barker et Waugh aux Etats-Unis ; Lehman, Jansen et Bruselius en Suède ; Portes, Varangot et Vassy en France.

A partir de la Dicoumarine, on rechercha des produits plus maniables tout en gardant au maximum l'action anticoagulante. Le meilleur dérivé actuel est le dicoumarinyl acétate d'éthyl (Tromexane), plus rapidement actif et moins dangereux que la Dicoumarine. Découvert par Rosicky en Tchécoslovaquie, il a été introduit en France par Lian, par Favre-Gilly et Froment.

Enfin, le dernier né des anticoagulants est la phényl indane dione découverte par Meunier, Mentzer et Molho en France et étudiée par Soulier et Guégen, puis utilisée par Jaque au Canada, par Favre-Gilly et Froment, par Beaumont et Lenègre en France. Ce produit est actuellement commercialisé sous le nom de Pindione.

L'hémorragie reste la seule complication redoutable des traitements anticoagulants, quel que soit le produit utilisé : Héparine, Dicoumarine, Tromexane ou Pindione.

De nombreuses publications n'ont trait qu'à des observations isolées d'hémorragies graves survenues le plus souvent à la suite de prises de Dicoumarine, doses trop importantes, avec contrôles de lobaratoire insuffisants à une époque où l'on connaissait encore mal les dangers de la médication.

Aux Etats-Unis, les premiers cas publiés en 1942 par Prandoni et Wright et par Keyes et Schaffer. Puis viennent les cas de Cahan et Amos (1943), Shlevin et Lederer (1944), Evans (1944), Rosenblum et Cranc (1946), Nelson et Washington (1947), Cheney (1947), Draper (1948), Miller et Drucker (1948). En 1949, Duff et Shull rassemblent 23 cas d'hémorragies mortelles par le Dicoumarol, dont 9 hémorragies cérébrales. En 1950, O'Connor, Preston et Theis rapportent 2 cas d'hémorragie rétropéritonéale mortelle après infiltration lombaire. Citons encore, en 1951, les observations de Weiss et Hollander, de Wright et Rothmann, de Golstein et Wolff (3 cas d'hématome du péricarde au cours d'infarctus du myocarde).

Dans d'autres pays étrangers, nous avons pu relever en Suède les observations d'Abramon (1943), de Levan (1943), de Fahreus (1943), de Thorsen (1947), en Italie les observations de Secco et Vittone (1949), de Marcelli (1951), en Suisse de Koller et Pedrazzini (1947).

En France, des observations analogues, dont plusieurs mortelles, sont publiées à Paris par Jean Bernard (1947), par Pasteur-Vallery-Radot, Milliez et Rathery (1948), par Soulier et Bay (1948), par Paraf, Lewi et Robineau (1948), par Delannoy, Lagache et Gauthier qui publient, en 1951, une hémorragie rétropéritonéale mortelle après infiltration lombaire. Plus récemment, deux nouveaux cas ont été rapportés par Soulier dans la thèse de M^{me} Larrieu et 2 autres cas par de Gennes et Beaumont. Les auteurs lyonnais ont également rapporté plusieurs cas graves : Creysse et Leynaud en 1947, Vachon

(1948), Croizat et Favre-Gilly dans la thèse de Barthe en 1948, Trillat, Notter et Garmier en 1948, Pigeaud et Notter en 1948, Notter et Noël en 1950.

Les observations isolées d'hémorragies par l'Héparine sont plus rares et plus bénignes, citons celles de Falconner en 1947, hémorragies intrapleurales au cours d'infarctus pulmonaires, celles de Favre-Gilly, Sautot et Gauthier (3 hémorragies graves au cours d'héparinisation en chirurgie vasculaire).

Plus intéressants à consulter sont les travaux d'ensemble qui permettent à leurs auteurs des considérations d'ordre statistique sur la fréquence des accidents hémorragiques au cours des traitements anticoagulants.

On ne trouve d'abord, sur cette question, que des travaux étrangers, américains et suédois.

En 1940, Prandoni et Wright relèvent dans 8 cas sur 20 traités par le Dicoumarol des hémorragies plus ou moins graves, mais non mortelles. Cette proportion de 40 % qui paraît excessive a été trouvée à l'époque des premiers essais du Dicoumarol en clinique, depuis lors le pourcentage a beaucoup diminué en raison d'un meilleur maniement de la médication.

En 1943, Bruzelius, en Suède, fait état de 1.448 cas de traitement préventif post-opératoire par le Dicoumarol. Il ne relève que 64 hémorragies ; le pourcentage est donc de 4.4 %, alors qu'il est de 11 % dans l'étude de Lehmann portant sur 132 cas traités.

La même année, Barker, Cromer, Hurn et Waugh publient la statistique de la Mayo Clinic portant sur 1.000 cas post-opératoires traités préventivement par le Dicoumarol, ils relèvent 39 hémorragies de peu d'importance et 25 hémorragies sévères dont 1 cas mortel ; soit au total 64 hémorragies, soit un pourcentage de 6,4 %.

En 1946, Aggeler dresse un tableau de la fréquence des complications hémorragiques au cours de 1.471 traitements anticoagulants faisant partie de séries de 9 provenances différentes. Il trouve des hémorragies dans 123 cas, soit dans 8,3 % des cas traités.

La même année, Allen réunit 1.686 cas de traitements post-opératoires de Dicoumarine et trouve 5 % d'hémorragies.

En 1947, Allen, Hines, Kvaales et Barker publient à la Mayo Clinic une statistique plus importante intéressant 2.307 malades et fournissent un pourcentage d'hémorragies de 5,2 %.

En 1949, Wright, rapportant 800 cas de thromboses coronariennes traitées par la Dicoumarine, trouve 30 hémorragies, soit dans 11 % des cas.

Les travaux d'ensemble étrangers portant sur les traitements par l'Héparine n'ont pas permis de trouver des proportions aussi importantes d'accidents hémorragiques. En 1943, Bauer, Hellsten, Craaford, Wetterdal, en Suède, ne citent aucun cas d'hémorragie en rapportant leurs premiers résultats. Les auteurs canadiens et américains, par contre, en rapportent une série de cas, parce qu'ils utilisent l'Héparine en goutte à goutte intraveineux : Murray et Best en 1938 (4 cas sur 318), Priestley, Essex et Barker en 1942 (1 cas sur 45), Lam (4 cas sur 30).

En 1947, Bauer, rapportant 288 cas traités par l'Héparine, déclare 4 hématomes et 2 hémarthroses, soit 6 hémorragies, ce qui fait un pourcentage de 2,15 %.

Si l'on considère les travaux français ou en langue française de ces dernières années, on peut retenir les travaux portant sur l'utilisation du Tromexane : en 1949, Della Santa, en Suisse, a 7 hémorragies sur 86 traitements, Lian 5 hémorragies sur 80 traitements, Favre-Gilly 3 hémorragies sur 60 traitements. En utilisant la Pindione, Favre-Gilly n'a eu que 2 hémorragies sur 50 cas, alors que Bjerkalund n'en a pas un sur 100 cas, et Blaustein que 2 sur 100 cas.

En utilisant l'Héparine et la Dicoumarine, Wertheimer, Frieht et Favre-Gilly avaient, en 1951, pour 50 observations, 7 accidents hémorragiques, soit un pourcentage de 14 %.

En 1952, Favre-Gilly, M^{me} Ithier, Blanc, M^{me} Borel-Milhet, Croizat et Froment avaient, pour 100 observations, un pourcentage de 10 %.

La statistique française la plus importante est celle de Beaumont, Maurice, Rogowsky et Lenègre. Elle porte sur 450 malades traités par l'Héparine, la Dicoumarine ou le Tromexane pour des thromboses variées (thromboses veineuses et embolies pulmonaires, artérielles, coronarites, thromboses intracardiaques) et signale 36 hémorragies dont 4 mortelles ; la fréquence est donc de 8 %. Les auteurs insistent sur la fréquence des prédispositions locales ou générales aux

hémorragies, et sur la nécessité de contrôle de laboratoire précis et répétés.

Le Docteur Favre-Gilly nous a confié sa statistique personnelle portant actuellement sur 370 traitements anticoagulants, qui s'adressent uniquement à la prévention ou au traitement des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires. Sur ces 370 cas, il a observé 30 accidents hémorragiques que nous rapporterons en détail. La fréquence des complications hémorragiques dans la statistique que nous rapportons est donc de 8,2 %, c'est-à-dire qu'elle est de l'ordre de celle des statistiques importantes d'Aggeler aux Etats-Unis et de Beaumont en France.

CHAPITRE I

OBSERVATIONS

Le Docteur Favre-Gilly nous a confié 30 observations d'hémorragies survenues au cours de traitements anticoagulants préventifs ou curatifs de thromboses veineuses ou d'embolies pulmonaires, que nous avons cru bon de classer par leurs localisations en :

- I. — Hématomes : 5 cas.
 - II. — Epistaxis : 2 cas.
 - III. — Hémorragies digestives : 8 cas.
 - IV. — Métrorragies : 2 cas.
 - V. — Hématuries : 6 cas.
 - VI. — Hémorragies abdominales : 2 cas.
 - VII. — Hémorragies cérébro-méningées : 2 cas.
 - VIII. — Syndromes pluri-hémorragiques : 3 cas.
-

I. — HEMATOMES

OBSERVATION N° 1

Hématome de la Paroi au cours d'un traitement de Pindione donné pour début de thrombose du mollet gauche dans les suites d'une laparatomie exploratrice.

M. Wau..., 39 ans, est opéré le 27 avril 1953 par le Professeur Wertheimer : laparatomie exploratrice pour cancer de l'estomac inextirpable.

Dans les suites, température à 38° pendant 5 jours.

Au cinquième jour, douleur et tension dans le mollet gauche. Taux de prothrombine à 120 %. Fibrine à 5,20 grs par litre.

Ce même jour, le 2 mai, on prescrit 3 injections d'héparine et 3 comprimés par jour de Pindione.

On continue : Pindione, 3 comprimés par jour les 2, 3 et 4 mai, puis 2 comprimés par jour les 5 et 6 mai. La température tend à tomber, puis remonte.

Le taux de prothrombine est de 22 % le 5 mai, et encore de 22 % le 7 mai. Ce même jour, on ouvre un volumineux hématome de la paroi qui saignera jusqu'au 13 mai, malgré l'interruption immédiate de la Pindione. Le 9 mai, le taux de prothrombine est remonté à 40 %.

Par ailleurs, la douleur dans le mollet ayant cessé le 8 mai, le malade a pu être levé sans incident le 12 mai.

OBSERVATION N° 2

Hématome de la cuisse gauche après injection de Pénicilline au cours d'un traitement de Tromexane donné pour thrombose du mollet gauche à la suite de greffe de colonne.

M^{lle} Mal..., 19 ans, est opérée le 10 décembre 1953 par le Professeur Guilleminet : greffe de colonne pour spondylolisthésis. Le 21 décembre, au onzième jour, elle présente un début de thrombose du mollet gauche. Elle a un taux de prothrombine de 100 %, une fibrine de 6,30 grs par litre. Mise aussitôt à l'Héparine, 300 mgrs par jour en 6 injections par jour pendant 2 jours, puis au Tromexane du 22 décembre 1953 au 5 janvier 1954, à la dose de 2 comprimés par jour, puis de un comprimé et demi par jour. Le 28 décembre, à la suite d'une injection de Pénicilline, se déve-

loppe un hématome de la cuisse gauche. Le taux de prothrombine est alors de 12 %. On arrête la Pénicilline, on diminue la dose de Tromexane à un comprimé par jour. Le taux de prothrombine remonte à 17 %, le 30 décembre. L'hématome se résorbe progressivement en 10 jours, sans laisser de séquelles.

OBSERVATION N° 3

Hématome de la cuisse gauche après injection de Pénicilline au cours d'un traitement préventif à l'Acavyl post-partum. Thrombose secondaire de la jambe gauche.

M^{me} Chav..., 33 ans, a subi une césarienne le 10 mai 1951 (Docteur Mousselon, Docteur Jean Gonnet).

Dans les suites, une température inexplicquée à 38° fait redouter une thrombose et prescrire de l'Acavyl à titre préventif :

Le 25 mai : 5 comprimés,

Le 26 mai : 3 comprimés, -

Le 27 mai : 2 comprimés.

Le taux de prothrombine est de 14 % le 28 mai, et de 12 % le 29 mai.

Le 30 mai se déclare un volumineux hématome de la cuisse gauche à la suite d'une injection intramusculaire de Pénicilline Retard.

Le 31 mai, le taux de prothrombine est de 10 %. Le 1^{er} juin, il est remonté à 32 %. L'hématome paraît se résorber peu à peu, mais la température grimpe et, le 8 juin, se déclare une phlébite de la jambe gauche du côté de l'hématome. Le taux de prothrombine est alors de 120 % et le fibrinogène atteint 7,30 grs par litre. On recourt à un traitement anticoagulant mixte : Héparine pendant 8 jours, puis Tromexane pendant 15 jours, l'hématome s'est néanmoins résorbé peu à peu.

OBSERVATION N° 4

Hématome de la fesse droite après injection intramusculaire de Pénicilline au cours d'un infarctus pulmonaire du post partum traité par l'Héparine.

M^{me} Guer..., 38 ans, ayant un passé phlébitique, a son huitième accouchement le 3 juillet 1952. Onze jours plus tard, elle fait brusquement un infarctus pulmonaire droit. On institue aussitôt de l'Héparine : 300 mgrs en 24 heures, soit 100 mgrs intraveineux toutes les 8 heures. Elle reçoit de plus, 2 heures après une injection d'Héparine, une injection intramusculaire de pénicilline-retard. Vive réaction d'intolérance avec frisson, éruption cutanée, puis constitution d'un hématome de la fesse droite. Ceci n'empêche pas de poursuivre le traitement anticoagulant par la Pindione, en abaissant le taux de prothrombine jusqu'à 18 %. L'hématome se résorbe entièrement en 15 jours, sans séquelle.

Par la suite, au cours d'une reprise du traitement pénicilliné, la malade a fait une érythrodermie généralisée prouvant son intolérance à la Pénicilline.

OBSERVATION N° 5

Hématome de la cuisse gauche par rupture de varices au cours d'une thrombose post-opératoire de la cuisse gauche traitée par le Tromexane.

M. Mor..., 43 ans, a eu, dans son enfance, une coxalgie gauche. Le 13 octobre 1952, incision d'un abcès de la fesse droite (Docteur Latarjet).

Le 19 octobre, thrombose du mollet gauche gagnant rapidement la cuisse gauche (du côté de la coxalgie). Phlébite bleue soulagée par infiltration lombaire.

Le malade est mis alors au Tromexane, mais à doses excessives par suite d'erreur de transmission : 6 comprimés par jour pendant 3 jours (au lieu de 6 moitiés de comprimé). Au quatrième jour seulement, on s'aperçoit de la méprise et on arrête le médicament. Le taux de prothrombine est alors suivi de jour en jour ; le 23 octobre, il est de 40 %, le 24 octobre de 21 %, le 25 octobre de 28 %, le 27 octobre de 70 %. Il est étonnant que ce taux ne soit pas tombé plus bas après des doses plutôt excessives de Tromexane, mais il faut ajouter que, du 23 au 25 octobre, le malade a eu régulièrement 200 mgrs de Vitamine K intraveineuse par jour.

Néanmoins, le 24 octobre, un hématome se déclare dans la cuisse de la thrombose, probablement dû à la rupture d'une varicosité qu'on avait remarquée les jours précédents à l'examen.

A partir du 27 octobre, amélioration de l'hématome, mais rechute de la thrombose, obligeant à recourir successivement à l'Héparine et au Tromexane : guérison lente en 3 semaines. Résorption complète sans séquelles.

COMMENTAIRES

Ces 5 observations ont trait à des hématomes qui n'ont été accompagnés d'aucune autre manifestation hémorragique et ont évolué de façon bénigne, sans laisser de séquelles.

Ces hématomes se sont produits l'un au cours d'un traitement à l'Héparine (N° 4), les autres au cours de traitements par la Dicoumarine ou ses analogues : Acavyl (N° 3), Tromexane (N° 2 et 5) ou Pindione (N° 1). L'Héparine était administrée à une dose normale ; les autres médications *per os* étaient données en deux cas à des doses normales, mais en deux cas à des doses excessives (Acavyl dans le cas N° 3, Tromexane dans le cas N° 5). Cependant, en aucun cas, le taux de prothrombine ne descendit au-dessous de 10 %.

La médication anticoagulante avait été instituée 2 fois dans des suites d'un accouchement et 3 fois dans celles d'une intervention

chirurgicale, 4 fois sur 5, il s'agissait d'un traitement curatif de thrombose ou d'infarctus pulmonaire, une seule fois d'un traitement préventif.

Le siège de l'hématome a été une seule fois la paroi abdominale au niveau de la plaie, les 4 autres fois la fesse ou la cuisse.

L'hématome de la paroi a dû être ouvert et a saigné abondamment, malgré l'arrêt de la médication anticoagulante.

Les 4 hématomes de la fesse ou de la cuisse se sont résorbés spontanément ; trois d'entre eux étaient dus à une injection intramusculaire de Pénicilline, le dernier à la rupture d'une varicosité.

Il nous paraît important d'insister sur le rôle essentiel du point d'appel dans l'apparition de ces hématomes au cours de traitements anticoagulants : le point d'appel a été créé par la plaie chirurgicale dans le cas N^o 1, par des injections intramusculaires d'antibiotiques dans les cas 2, 3 et 4, par une malformation vasculaire dans le cas 5.

L'abandon immédiat des anticoagulants a été décidé dans les observations N^{os} 1, 3 et 5 ; cette attitude a entraîné 2 fois sur 3 l'apparition ou la rechute de phénomènes de thrombose dans les jours suivants. Au contraire, le maintien des anticoagulants à doses modérées dans les cas N^{os} 2 et 4 ne s'est soldé d'aucune complication.

II. — EPISTAXIS

OBSERVATION N° 6

Epistaxis au cours d'une héparinisation continue à forte dose pour thromboses itératives après gastrectomie. Correction parfaite par le Sulfate de Protamine.

M. Vinc..., 54 ans, subit, le 15 décembre 1949, une gastrectomie sub-totale pour ulcus (Docteur Peycelon).

Au quinzième jour : infarctus pulmonaire droit, lourdeur du mollet gauche. Pas de traitement anticoagulant. Nouveaux infarctus les 18, 20 et 28^e jours, puis thrombose du mollet gauche au 30^e jour. Ce jour-là, le 14 janvier 1950, on recourt à un traitement anticoagulant par l'Héparine : 500 mgrs d'Héparine par jour pendant 2 jours en goutte à goutte intraveineux. Au deuxième jour du traitement, le temps de coagulation est de 40 minutes, au troisième jour il est de 4 heures. Epistaxis abondante le troisième jour. On arrête l'Héparine et on injecte 50 mgrs de Sulfate de Protamine. Le temps de coagulation est aussitôt corrigé (10 minutes). Tout se borne à cet incident. Plus tard, héparinisation discontinue sans incident.

Guérison simple sans séquelles.

OBSERVATION N° 7

Epistaxis au cours d'une héparinisation continue pour thrombose après fracture de jambe.

Ban... Michel, 24 ans, atteint d'une fracture ouverte des 2 os de la jambe subit une réduction et une mise en gouttière le 28 décembre 1949 (Professeur Wertheimer). Trois jours plus tard, le 31 décembre 1949, il a une douleur aiguë dans le mollet gauche, son pied est froid et cyanosé, on ne sent plus le pouls pédieux. On pense à un début de phlébite avec spasme artériel, et l'on fait des infiltrations lombaires. Le 3 janvier 1950, infarctus pulmonaire : on met le malade à l'Héparine : 200 mgrs d'Héparine sont installés en goutte à goutte intraveineux. Une épistaxis oblige à arrêter le traitement. Le temps de coagulation est de 1 h. 30'. Il redevient normal 3 heures plus tard. Dans la suite, l'héparinisation a été reprise par injections discontinues, sans le moindre incident.

COMMENTAIRES

Ces 2 observations ont trait à des épistaxis bénignes qui sont survenues l'une et l'autre au cours d'héparinisation continue en goutte à goutte. Cette technique semble favoriser l'accumulation d'Héparine, d'où l'allongement exagéré du temps de coagulation (4 h. 30' dans l'observation 6, et 1 h. 30' dans l'observation 7). C'est ce qui explique, dans les 2 cas, l'hémorragie qui a cessé dès l'abandon de l'Héparine dans le cas 7, dès la neutralisation par le Sulfate de Protamine dans le cas 6. La reprise de l'héparinisation, par mode discontinu, a pu être réalisé dans les 2 cas quelques heures plus tard sans nouvel incident.

III. — HEMORRAGIES DIGESTIVES

OBSERVATION N° 8

Hématémèse chez un malade porteur d'un cancer du duodenum inextirpable et mis à l'Héparine pour thrombose du mollet après laparotomie.

M. Scia..., 56 ans, est opéré, le 12 décembre 1953, par le Professeur Santy : laparotomie ayant amené à trouver un cancer de la deuxième partie du duodénum très évolué, inextirpable ; gastro-entero-anastomose.

Au sixième jour, thrombose du mollet gauche gagnant la cuisse.

On institue aussitôt :

Héparine = 400 mgrs en 24 heures (50 mgrs toutes les 3 heures).

Au deuxième jour du traitement, malaise, état lipothymique, sueurs, chute tensionnelle, puis hématémèse abondante, à 3 reprises dans la même journée. Au moment de la première hématémèse, 3 heures après la dernière injection d'Héparine, on mesure le temps de coagulation, allongé à 29 minutes. On injecte 50 mgrs de Sulfate de Protamine. Le temps de coagulation est ramené à 8 minutes.

On espère pouvoir s'en tenir là, mais en raison de récides d'hématémèses, on injecte 500 cm³ de sang le soir même et autant le lendemain matin.

Les jours suivants, malade apyrétique, très amélioré même de sa thrombose. Mais 7 jours plus tard, rechute thermique, récidence de la thrombose. On revient à l'Héparine : 300 mgrs seulement par 24 heures, en 6 injections. Réamélioration rapide de la thrombose.

Pas de nouvelle hémorragie.

OBSERVATION N° 9

Petite hémorragie intestinale par surdosage accidentel d'Héparine donnée à une thrombose du mollet gauche après choledocotomie.

M. Bou..., 45 ans, subit, le 18 juin 1950, une choledocotomie pour lithiase (Docteur Pierre Marion).

Le 1^{er} juillet, au treizième jour, thrombose du mollet gauche. On prescrit de l'Héparine du 1^{er} au 5 juillet :

400 mgrs les 2 premiers jours, 50 mgrs toutes les 3 heures.

300 mgrs les 3 jours suivants, 50 mgrs toutes les 4 heures.

Au deuxième jour du traitement, pâleur, shock, hypotension, angoisse. Le lendemain, selles hémorragiques.

Après coup, on s'aperçoit qu'on a, par erreur, doublé les doses d'Héparine lors de 2 injections faites le jour du shock (utilisation d'ampoules de Liquémine Rochede modèle ancien dosées à 100 mgrs par cm³, actuellement retirées du commerce).

Suites simples.

OBSERVATION N° 10

Hémorragie hémorroïdaire par doses fortes d'Héparine données à une thrombose médicale extensive.

M. Bon..., 52 ans, présente, depuis une semaine, une thrombose du mollet gauche ayant peu à peu gagné la cuisse, quand il est vu le 10 février 1952.

Traitement par l'Héparine :

300 mgrs par jour en 6 injections de 50 mgrs, puis

400 mgrs par jour en 4 injections de 100 mgrs.

Un matin, malaise, alors que le malade est sur le bassin. Les selles contiennent du sang rouge en abondance. On apprend que le malade est porteur d'hémorroïdes dont il souffre de façon assez aiguë depuis le début de sa phlébite. On arrête l'Héparine pendant 24 heures, l'hémorragie ne se reproduit pas.

On reprend ensuite l'Héparine à la dose de 300 mgrs en 24 heures (6 injections de 50 mgrs).

Pas de nouvel incident hémorragique.

OBSERVATION N° 11

Rectorragie foudroyante par chute d'escarre au treizième jour d'une cure hémorroïdaire compliquée d'infarctus pulmonaire traité par le Tromexane.

M. Eme..., 62 ans, opéré le 16 janvier 1953 par le Docteur Colson : cure d'hémorroïdes internes.

Le 18 janvier, au deuxième jour, infarctus pulmonaire droit. Taux de prothrombine = 95 %, Fibrinogène = 5,40. On institue un traitement d'Héparine intraveineuse :

300 mgrs par jour en 6 injections par jour, du 18 au 26 janvier.

Puis, à cette date, on croit pouvoir passer à la Dicoumarine et on institue un traitement de Tromexane, deux comprimés par jour pendant 2 jours, puis un comprimé et demi par jour.

Le 29 janvier, le traitement est poursuivi sans incident, le taux de prothrombine est de 28 %. Dans la nuit du 29 au 30 janvier, se produit une abondante rectorragie d'un litre environ, entraînant un état de shock avec hypotension et tachycardie. Le taux de prothrombine est de 22 %. On décide néanmoins de pratiquer une transfusion sanguine de un litre. Le lendemain, la rectorragie paraît enrayée. Le taux de prothrombine est de 35 %. On ne recourt plus à aucun anticoagulant. Les suites sont simples.

On interprète cette rectorragie du treizième jour comme la conséquence d'une chute d'escarre après électrocoagulation. Cette chute d'escarre aurait été particulièrement hémorragique en raison de l'abaissement du taux de prothrombine.

OBSERVATION N° 12

Hémorragie intestinale abondante au cours d'un traitement par la Pindione pour infarctus pulmonaire chez un malade colostomisé et porteur d'un cancer du rectum.

M. Cec... est opéré le 26 juin 1952 par le Docteur Santy : colostomie pour cancer du rectum.

Au quatrième jour, le 30 juin, mollet gauche dur et tendu. Le taux de prothrombine est à 65 %. On met le malade à l'Héparine du 1^{er} au 3 juillet, puis à la Pindione :

3 comprimés par jour les 3 et 4 juillet, puis

2 comprimés par jour les 5, 6, 7 et 8 juillet.

Le 5 juillet, le taux de prothrombine est de 18 %.

Le 8 juillet, il est de 10 %.

Le soir même, le malade fait une hémorragie intestinale abondante. On arrête la Pindione et on fait une transfusion de un demi litre de sang.

Le malade garde des melæna jusqu'au 11 juillet.

Le 13 juillet, son taux de prothrombine est à 50 %.

Il n'a plus refait, depuis, d'incident hémorragique, mais a gardé de l'œdème de son mollet.

OBSERVATION N° 13

Rectorragie chez une femme atteinte de cancer du rectum et traitée par l'Héparine pour une thrombose du mollet.

M^{me} Duv..., 62 ans, est atteinte d'un cancer du rectum végétant.

Entre à la Clinique du Parc en octobre 1952, en vue d'une intervention chirurgicale (Professeur Santy). Le 16 octobre 1952, débute une thrombose du mollet gauche. On institue un traitement par Héparine intraveineuse :

300 mgrs par jour en 6 injections intraveineuses de 50 mgrs.

Au troisième jour du traitement, rectorragie d'un demi-litre environ avec petit état de shock. On se contente de suspendre l'Héparine. Quelques heures plus tard, la malade ne saigne plus.

La thrombose du mollet paraissant enrayée, on ne recourt plus aux anticoagulants.

OBSERVATION N° 14

Hémorragie intestinale de sang rouge chez une femme ayant subi un évidement pelvien pour cancer du rectum étendu et mise à la Pindione pour un infarctus pulmonaire.

M^{me} Ali..., âgée de 54 ans, est opérée le 11 avril 1953 par le Professeur Santy d'un cancer du rectum très étendu : évidement pelvien avec hystérectomie et colostomie.

Suites d'abord simples.

Mais, le 19 avril, au huitième jour, infarctus pulmonaire gauche, très violent.

Héparine : 300 mgrs par jour pendant 4 jours.

Chute thermique, amélioration très nette.

Le 22 avril, 3 comprimés de Pindione.

Le 23 avril, 2 comprimés de Pindione.

Le 24 avril, 1 comprimé de Pindione, taux de prothrombine à 30 %.

On arrête le traitement le 24 avril, en raison d'une très abondante hémorragie intestinale entraînant une anémie aiguë. Nécessité de transfusion de un demi-litre, Vitamine K : 100 mgrs i-v.

Arrêt de l'hémorragie le 25 avril.

Le 26 avril, nouveau taux de prothrombine à 70 %.

Dans la suite, reprise thermique avec température oscillante du 28 avril au 14 mai.

Le 19 mai se déclare une phlébite ilio-crurale gauche guérie par Héparine et Pindione, sans nouvel incident hémorragique.

OBSERVATION N° 15

Melæna et anémie chez un malade porteur de hernie diaphragmatique et soumis à l'Héparine pour une thrombose de la veine cave.

M. Dub... est porteur d'une hernie diaphragmatique découverte à l'occasion d'une anémie hypochrome par hémorragies gastriques latentes (Weber ++). Il est adressé au Professeur Santy en vue d'une intervention.

En mars 1950, il accuse des douleurs progressives dans le mollet gauche, la température monte, l'œdème apparaît, signant la thrombose.

Héparine du 16 au 20 mars : 400 mgrs par jour (50 mgrs toutes les 3 heures). Amélioration et passage à la Dicoumarine, mais rechute avec infarctus pulmonaire.

On revient à l'Héparine : 400 mgrs par jour pendant 3 jours. Amélioration, nouveau passage à la Dicoumarine.

Le 26 mars se déclare une thrombose ascendante de la veine cave avec œdème de la jambe droite et de la paroi abdominale.

On remet alors le malade à l'Héparine :

400 mgrs par jour du 27 au 30 mars.

Puis, devant la résistance de la thrombose :

600 mgrs par jour du 30 mars au 6 avril (50 mgrs toutes les 2 heures).

400 mgrs du 6 au 10 avril.

Pendant toute cette période, la thrombose de la veine cave restait très alarmante, mais le malade fit des melæna et une anémie à 1.500.000, le 4 avril. Malgré l'existence indiscutable d'hémorragies gastriques, l'Héparine a été continuée à fortes doses, en même temps que des perfusions de un litre de sang le 4, le 7 et le 10 avril.

A partir du 10 avril, les signes de thrombose ont peu à peu régressé, nous avons pu, sans inconvénient, revenir à la Dicoumarine et les hémorragies n'ont plus été évidentes.

COMMENTAIRES

Ces 8 observations ont trait à une hématomèse et à 7 hémorragies intestinales dont 2 melæna, 2 hémorragies abondantes de sang rouge et 3 rectorragies. Le diagnostic d'hémorragie intestinale a été immédiat dans les 3 cas de rectorragie et les 2 cas d'hémorragie intestinale abondante, quatre sur cinq de ces malades ont présenté au même moment un état de shock ou d'anémie aiguë. L'hématomèse a été précédée de l'état de shock qui a créé une certaine confusion, faisant craindre une embolie pulmonaire. Dans les 2 cas de melæna, la scène clinique a été trompeuse : tendance lipothymique expliquée seulement le lendemain par le melæna dans l'observation N° 9, anémie expliquée par les melæna répétées dans l'observation N° 15.

L'évolution de ces hémorragies a été variable. Certaines ont été de faible abondance et d'allure très bénigne (observation N° 9 et N° 10). La plupart ont été d'abondance suffisante (1 litre environ) pour entraîner un état de shock avec anémie aiguë, qui a nécessité quatre fois sur cinq une transfusion sanguine (observation N° 8, 11, 12, 13, 14). Enfin, dans l'observation N° 15, c'est par leur répétition que les melæna sont arrivés à créer un état d'anémie qui a nécessité des transfusions sanguines répétées.

Ces hémorragies digestives ont compliqué 5 fois sur 8 des traitements anticoagulants à l'Héparine et les 3 autres fois des traitements de Tromexane ou de Pindione. Les hémorragies provoquées par l'Héparine ont été dans l'ensemble plus bénignes que celles provoquées par les autres médications. En effet, 2 fois sur 5 (observation N° 8 et 9), l'Héparine a pu être reprise après quelques heures d'arrêt sans nouvel incident, une autre fois (observation N° 13), il a suffi de l'interrompre pour voir céder l'hémorragie ; 2 fois seulement des transfusions ont été rendues nécessaires, motivées par l'état d'anémie, aiguë dans l'observation N° 8, plus chronique dans l'observation N° 15. Le Sulfate de Protamine a fait céder rapidement l'hémorragie dans l'observation N° 8. Les hémorragies provoquées par le Tromexane et la Pindione ont toutes trois été graves par leur abondance et leur durée qui a atteint 3 jours dans l'observation N° 12;

elles ont toutes trois nécessité une ou plusieurs transfusions sanguines.

Une erreur dans les doses de médicament n'a été relevée que dans l'observation N° 9 où un surdosage involontaire d'Héparine paraît responsable de la petite hémorragie intestinale. Dans les 7 autres observations, où des doses correctes d'Héparine ou de Dicoumarine ont été prescrites, le facteur à incriminer est toujours le point d'appel hémorragique au niveau de la muqueuse gastro-intestinale :

— tumeur cancéreuse laissée en place, au niveau de l'estomac, de l'intestin ou du rectum (N°s 8, 12, 13 et 14) ;

— hémorroïdes opérées ou non (N° 10 et 11) ;

— hernie diaphragmatique de l'estomac à forme hémorragique et anémique (N° 15).

A ce chapitre des hémorragies digestives, c'est donc, avant tout, la présence d'une altération de la muqueuse gastro-intestinale, fragilisant localement les vaisseaux, qui paraît, le plus souvent, expliquer l'hémorragie favorisée seulement par les anticoagulants. L'abandon immédiat des anticoagulants n'a pas toujours suffi à enrayer l'hémorragie ou l'anémie, des transfusions sanguines ont été nécessaires dans 5 cas sur 8, grâce à quoi il n'y a eu aucun cas mortel.

IV. — HEMORRAGIES UTERINES

OBSERVATION N° 16

Hémorragies utérines au cours du traitement par l'Anathrombase d'une thrombose du membre inférieur gauche après intervention gynécologique.

M^{me} Mar..., 49 ans, est opérée le 30 mars 1950 par le Professeur Rochet : réfection du périnée et ligamentopexie.

Au quatrième jour, phlébite du membre inférieur gauche. On institue alors de l'Héparine, 30 mgrs par jour pendant 3 jours, puis, le 5 avril, une dose unique de 600 mgrs d'Anathrombase.

Le 7 avril, le taux de prothrombine tombe à 16 %.

Le 8 avril se déclenchent des hémorragies utérines qui dureront jusqu'au 13 avril. Le 12 avril, le taux de prothrombine est encore de 10 %, le 14 avril il est remonté à 37 %. Suites simples. Guérison complète de la phlébite sans autre traitement. Les hémorragies n'ont pas été assez importantes pour nécessiter un tamponnement ou une transfusion.

OBSERVATION N° 17

Hémorragie utérine très abondante par chute d'escarre au douzième jour après électrocoagulation du col utérin, alors que la malade recevait du

Tromexane pour infarctus pulmonaire.

M^{me} Geof..., 52 ans, subit le 3 février 1953 une électrocoagulation pour polype du col utérin (Docteur Guillet).

Le 10 février : point de côté, expectoration hémoptoïque. La malade reçoit d'abord :

Héparine : 400 mgrs par jour pendant 3 jours (10, 11 et 12 février), à raison de 100 mgrs toutes les 6 heures, puis elle est mise au :

Tromexane : 3 comprimés le 12 février,
2,5 comprimés le 13 février,
2 comprimés le 14 février,
1,5 comprimé le 15 février.

Dans ces conditions, le taux de prothrombine s'abaisse à 35 % le 14 février, à 25 % le 15 février. Malgré ce taux rassurant, une métrorragie abondante se déclare le 15 février, au douzième jour après l'intervention.

On l'attribue à la chute d'escarre après électrocoagulation du col. Le soir même, état d'anémie aiguë avec tendance syncopale. On transfuse un litre de sang. Le lendemain, le taux de prothrombine est à 40 %, l'hémorragie s'arrête dans la journée. Le surlendemain, le taux de prothrombine est à 80 %. Suites simples.

COMMENTAIRES

Dans ces 2 observations, l'hémorragie s'est produite uniquement au foyer opératoire. Dans les 2 cas, les malades étaient soumis à la Dicoumarine ou à un de ses dérivés, les doses n'avaient rien d'excessif, cependant, dans l'observation N° 16, le taux de prothrombine était descendu un peu trop bas.

L'hémorragie, de faible abondance dans l'observation N° 16, a été brusque et très abondante dans l'observation N° 17, nécessitant une transfusion sanguine. La remontée lente du taux de prothrombine, malgré l'interruption immédiate du Tromexane, a expliqué sa prolongation pendant 24 heures. La chute d'escarre au douzième jour après électrocoagulation explique le caractère dramatique de cette hémorragie qu'on eût pu mieux arrêter si l'on s'était servi d'Héparine au lieu de Dicoumarine. L'évolution a néanmoins été favorable dans les 2 cas, grâce à l'abandon des anticoagulants.

V. — HEMATURIES

OBSERVATION N° 18

Hématurie de courte durée chez un sujet porteur de calculs du rein et traité par l'Héparine pour une thrombose embolique dans les suites d'une fracture de cuisse.

M. Boir..., 34 ans, est victime d'un accident d'automobile le 1^{er} février 1953.

Fracture du fémur droit avec éclatement.

Il est adressé au Docteur Trillat le 6 février.

On parle d'ostéosynthèse lorsque se produit, le 9 février, un infarctus pulmonaire droit. Mis à l'Héparine pendant 2 jours. Rentré chez lui se développe une phlébite du membre inférieur droit et il fait un nouvel infarctus pulmonaire. Mis à l'Héparine intraveineuse pendant 3 semaines, puis au Tromexane. Amélioration, rechute sous le Tromexane. On remet le malade à l'Héparine le 18 avril : 400 mgrs par jour pendant 8 jours. Grosse amélioration, sans incident. On se décide alors à pratiquer une ligature de veine cave le 25 avril, puis le 18 mai, une ostéosynthèse du fémur droit. Pas d'anticoagulant dans les suites opératoires, mais, le 10 juillet, reprise de l'œdème après ablation d'un plâtre. On prescrit alors de l'Héparine intraveineuse : 300 mgrs par jour en 3 injections de 100 mgrs. Au cinquième jour se produit une hématurie qui dure 24 heures. On arrête l'Héparine, puis on la reprend sans nouvel incident, mais à la dose de 50 mgrs, en 6 injections par jour.

Quelques jours après l'arrêt de l'Héparine, le malade fait une colique néphrétique droite pour laquelle on l'hospitalise au pavillon V. Les radiographies rénales sont normales, mais le malade élimine les jours suivants des débris de calcul dans ses urines.

OBSERVATION N° 19

Hématurie de courte durée avec colique néphrétique chez un porteur de calcul du rein soumis à l'Héparine pour des phlébites migratrices.

M. Dur..., homme de 52 ans, a, depuis plusieurs semaines, des phlébites migratrices : jambe droite, puis jambe gauche, puis, en dernier lieu, bras gauche.

Après échec d'un traitement par le Tromexane, on recourt à l'Héparine le 15 février 1950, à la dose de 300 mgrs par 24 heures, en 3 injections de 100 mgrs.

Au troisième jour du traitement, petite hématurie avec douleur lombéo-abdominale droite. On apprend que le malade a déjà eu des coliques néphrétiques et qu'il est porteur de calculs du rein droit. On interrompt l'Héparine. L'hématurie cesse 12 heures plus tard, les douleurs néphrétiques 24 heures plus tard.

Deux jours plus tard, on reprend l'Héparine à la dose de 300 mgrs en 24 heures, mais en 6 injections de 50 mgrs.

Suites simples. Pas de récurrence des hématuries.

OBSERVATION N° 20

Hématurie de courte durée au cours du traitement par le Tromexane d'une thrombose du mollet dans les suites d'une cholécystectomie.

M. Her..., 58 ans, cholécystectomie pour lithiasé vésiculaire le 12 décembre 1952 (Professeur Pierre Bertrand).

Au neuvième jour, douleur dans le mollet gauche, traitement classique :

Héparine : 300 mgrs pendant 24 heures le 22 décembre et Tromexane 2 comprimés par jour, puis un comprimé et demi par jour et 1 comprimé par jour alternativement.

Taux de prothrombine : 40 % le 23 décembre,
25 % le 27 décembre,
24 % le 30 décembre,
20 % le 3 janvier.

Le 3 janvier, 2 mictions successives sont hématuriques. On arrête aussitôt le Tromexane. Les urines restent teintées jusqu'au lendemain, puis tout redevient normal.

Taux de prothrombine : 18 % le 4 janvier,
35 % le 5 janvier.

Suites très simples.

OBSERVATION N° 21

Hématurie ayant duré deux jours chez une cholécystectomisée, avec thrombose du mollet, et soumise à la fois à l'Héparine et au Tromexane.

M^{me} Gil... est opérée, le 29 décembre 1951, par le Professeur Santy, à la Clinique du Parc : cholécystectomie pour cholécystite aiguë.

Le 7 janvier, au neuvième jour, thrombose membre inférieur gauche.

Traitement :

Héparine les 7 et 8 janvier (300 mgrs par jour en 6 injections de 50 mgrs).

Puis, Tromexane les 9 et 10 janvier,

puis, Héparine du 11 au 16 janvier,

puis, Tromexane : 2 comprimés le 15 janvier, 2 comprimés le 16 janvier.

Hématurie le 17, durant 2 jours, attribuée au maintien trop prolongé de l'Héparine.

Arrêt du Tromexane.

On se croit autorisé par prudence à reprendre de petites doses de Tromexane.

Prothrombine : 22 % le 17,
38 % le 18.

Suites simples.

Guérison de la phlébite.

OBSERVATION N° 22

Hématurie de trois jours chez une malade ayant fait une thrombose après cholostomie et étant descendue à un taux trop bas de prothrombine sous l'influence du Tromexane.

M^{me} Var..., âgée de 69 ans, opérée le 18 septembre d'un cancer de l'ovaire inextirpable avec adhérences intestinales (colostomie gauche), par le Professeur Santy.

Au neuvième jour, thrombophlébite gauche. Taux de prothrombine à 80 %. On met la malade à l'Héparine pendant 24 heures, puis au Tromexane :

2 comprimés par jour le 27, le 28 et le 29 septembre. Taux de prothrombine le 29 septembre = 29 %. On diminue à un comprimé et demi par jour. Le 2 octobre, chute du taux de prothrombine à 8 %. On diminue la dose à 1 comprimé par jour. Le 4 octobre, taux de prothrombine à 15 %. On maintient à 1 comprimé par jour jusqu'au 7 octobre, où on arrête en raison d'une hématurie :

Taux de prothrombine = 5 %. L'hématurie dure 3 jours ; le 10 octobre, malgré l'arrêt du Tromexane, on ne trouve que 10 % de prothrombine. Le taux ne dépasse 50 % que le 12 octobre.

La malade n'a pas eu besoin de transfusion. Elle a seulement reçu, mais sans effet sur le taux de prothrombine, de la vitamine K intraveineuse. Sa thrombophlébite n'a qu'incomplètement régressé au traitement, la malade est morte d'occlusion intestinale par extension de la tumeur 15 jours plus tard.

OBSERVATION N° 23

Hématurie de 2 jours par suite d'un abaissement trop marqué du taux de prothrombine par le Tromexane donné pour une thrombose dans les suites d'une fracture.

M. Mett. 41 ans, est hospitalisé dans le service du Professeur Wertheimer pour fracture de l'aile iliaque gauche le 19 août 1950.

Infarctus pulmonaire gauche le 4 septembre.

Thrombose du mollet gauche le 8 septembre.

Traitement : Héparine 300 mgrs par 24 heures du 8 au 13 septembre ; puis Anathrombase : 6 comprimés le 13 septembre, 6 comprimés le 19 septembre.

Guérison de la phlébite gauche.

Mais thrombose du mollet droit le 26 septembre.

On revient à l'Héparine : 300 mgrs les 26 et 27 septembre.

Plus tard, on recourt au Tromexane du 1^{er} octobre au 1^{er} novembre. La dose de 2 comprimés étant trop faible, on donne 2 comprimés 1/2 par jour du 23 octobre au 28 octobre. A cette date, le taux de prothrombine étant tombé à 4 %, on réduit à 2 comprimés par jour. Puis, comme il n'y a plus que des traces de prothrombine le 30 octobre, on arrête le Tromexane le 1^{er} novembre.

Le 2 novembre le taux de prothrombine est remonté à 14 %. Néanmoins le 3 novembre : Hématurie de moyenne abondance, durant jusqu'au 4 novembre.

Le 4 novembre, 3 jours après l'arrêt du Tromexane, le taux de prothrombine n'est encore que de 12 %. Il est remonté à 62 % le 6 novembre.

A partir de cette date : suites simples.

COMMENTAIRES

Ces 6 observations ont pour trait commun le caractère bénin de l'évolution. Trois de ces hématuries isolées n'ont duré que quelques heures, les 3 autres ont duré 2 à 3 jours. Une seule s'est accompagnée de douleurs lombo-abdominales, les 5 autres ont été indolores. Aucune n'a été assez abondante pour entraîner un état d'anémie ou nécessiter une transfusion sanguine. Le simple abandon de la médication anticoagulante a suffi en tous les cas à les enrayer.

L'Héparine était responsable des hématuries des observations 18 et 19 qui ont cédé quelques heures après son abandon. En réalité, les 2 malades étaient porteurs de calculs du rein qui avaient peut-être constitué le point d'appel hémorragique, de plus ils recevaient à chaque injection des doses importantes d'héparine (100 mgrs à la fois) — et ils n'ont pas refait d'hématurie quand, pour une même dose quotidienne (300 mgrs), ils n'ont reçu que 50 mgrs par injection.

Dans les 4 autres cas, les malades étaient soumis au Tromexane. Dans l'observation N° 21, les doses d'attaque du Tromexane n'avaient rien d'excessif, mais il semble que l'Héparine ait été prolongée trop longtemps après l'institution du Tromexane et que ce soit l'associa-

tion Héparine-Tromexane que l'on puisse accuser d'avoir provoqué l'hématurie qui a cédé 24 heures après l'abandon de l'Héparine et n'a pas repris malgré la poursuite du Tromexane. Les 3 autres hématuries n'ont été provoquées que par le Tromexane, donné, semble-t-il, à de trop grosses doses puisque le taux de prothrombine était tombé à 18 % dans l'observation N° 20, à 5 % dans l'observation N° 22, et à 4 % dans l'observation N° 22. Ces hématuries auraient pu être évitées si l'on avait recouru à de plus faibles doses et si l'on s'était maintenu au-dessus du taux critique de prothrombine. L'abandon immédiat du Tromexane n'a été suivi de l'arrêt de l'hématurie que dans l'observation N° 20 — où le taux de prothrombine est d'ailleurs remonté en 24 heures de 18 % à 35 %. L'hématurie a duré 2 ou 3 jours dans les observations N°s 22 et 23 où la remontée du taux de prothrombine a été plus lente : 5 jours pour remonter de 5 % à 50 % dans l'observation N° 22, 6 jours pour remonter de 0 à 62 % dans l'observation N° 23. Ainsi l'évolution des hématuries provoquées par le Tromexane a été dans l'ensemble plus sérieuse et plus prolongée que celle des hématuries dues à l'Héparine.

VI. — HEMORRAGIES ABDOMINALES NON EXTERIORISEES

Nous rapporterons ici deux formes graves d'hémorragies par les anticoagulants, à symptomatologie abdominale assez trompeuse. L'une a trait à un hématome sous-pariétal après myomectomie pour fibrome, hématome qui s'est ouvert à la peau, l'autre à un hématome des ligaments larges, secondairement rompu dans le péritoine, et ayant entraîné la mort de la malade.

OBSERVATION N° 24

Volumineux Hématome abdominal sous pariétal au cours d'un traitement préventif par le Tromexane dans les suites d'une Myomectomie pour fibrome hémorragique.

Mme Pap., femme de 35 ans est opérée le 24 mai par le Professeur Santy : Myomectomie pour fibrome hémorragique.

Au huitième jour, température, douleur dans le mollet gauche. Sans dosage préalable de prothrombine, on donne un comprimé et demi par jour de Tromexane.

Au troisième jour de ce traitement, la malade fait un tableau de shock avec douleur abdominale, paleur, hypotension, tachycardie. On discute la possibilité d'une hémorragie interne. Le lendemain, un hématome profond s'évacue par la paroi : la malade saigne abondamment dans son pansement. Le taux de prothrombine est à 16 %. On arrête aussitôt le Tromexane et on perfuse 500 cc de sang. Le soir même, taux de prothrombine à 26 %, mais le lendemain 18 %. On perfuse à nouveau 1 litre de sang, le taux remonte à 32 %, puis redescend à 20 %. Il ne remonte à 45 % que 6 jours après l'abandon du Tromexane.

Par la suite, il a fallu ouvrir l'hématome sous pariétal, lutter contre l'infection secondaire avec des antibiotiques, et revenir 15 jours plus tard à l'Héparine en raison d'une récurrence de la Thrombose.

Guérison lente, mais sans séquelles.

OBSERVATION N° 25

Hématome du Ligament large et Suffusions hémorragiques péritonéales au cours d'un traitement par l'Anathrombase à doses excessives, donné pour une Thrombose tenace après ovariectomie - Evolution mortelle.

M^{me} Duc., femme de 35 ans, ayant subi le 9-11-1949 une ovariectomie gauche pour kyste dermoïde de l'ovaire.

Suites immédiates fébriles motivées par un petit hématome de la paroi.

Au 12^e jour, se déclare une thrombose du mollet droit qu'on traite par une dose de 500 mgrs de dicoumarine et l'immobilisation sur un coussin. Amélioration faisant croire à la guérison.

Au 42^e jour, le 20 décembre, douleur rétrosternale avec angoisse extrême, puis point de côté gauche. Le lendemain, reprise de l'œdème du mollet droit, frottements pleuraux de la base gauche.

Héparine instituée les 21 et 22 décembre : 300 mgrs par jour en 6 injections i-v, puis dicoumarine du 21 décembre au 2 janvier, sous forme d'Anathrombase :

600 mgrs	le 21-12-1952	
	le 24-12-1952	— Prothrombine = 27 %
500 mgrs	le 25-12-1952	
	le 28-12-1952	— Prothrombine = 35 %
500 mgrs	le 29-12-1952	
	le 31-12-1952	— Prothrombine = 12 %
500 mgrs	le 2-1-1953	
	le 7-1-1953	— Prothrombine = 10 %
	le 9-1-1953	— Prothrombine = 10 %

Suites d'abord simples : température, pouls, douleur, angoisse cèdent en quelques jours.

Anathrombase mal supportée à la troisième prise, très mal supportée à la quatrième prise.

Le 6 janvier : vomissements, angoisse, douleur au creux poplité et point de côté thoracique, pas de fièvre.

Le 8 janvier : coliques abdominales.

Le 9 janvier : occlusion.

Le 10 janvier : péritonite — On transfuse 1 litre ; Pr = 22 %.

Laparotomie exploratrice : suffusions hémorragiques péritonéales et sous-péritonéales - hématome du ligament large à gauche.

Prothrombine : 15 %, 6 heures plus tard.

Shock : mort dans la nuit.

COMMENTAIRES

Dans ces deux observations, les hémorragies ont revêtu une gravité particulière et une allure particulièrement trompeuse en raison de leur siège intra-abdominal.

Dans les deux cas, il s'agissait de traitements par la Dicoumarine ; dans l'observation N° 25, l'Anathrombase avait certainement été donnée à doses excessives et trop rapprochées à une époque où l'on manquait encore d'expérience dans l'usage des anticoagulants, mais dans l'observation N° 24 le Tromexane n'avait été donné qu'à des doses d'attaques très modérées et il semble qu'on ait été en présence d'un cas de sensibilité exagérée à la Dicoumarine avec remontée très lente du taux de prothrombine après abandon de la médication. De toutes façons, dans les deux cas, le taux de prothrombine était descendu entre 10 et 15 %, c'est-à-dire vraisemblablement au-dessous du taux critique.

La scène clinique initiale a consisté dans les deux cas en douleurs abdominales, avec tableau de shock, pâleur, hypotension, évoquant évidemment une hémorragie interne. Dans les 2 cas, les médications anticoagulantes ont été arrêtées en raison d'un taux bas de prothrombine, mais la signification hémorragique de ces accidents abdominaux n'est apparue que plus tard : le lendemain dans l'observation N° 24, quand l'hématome profond sous pariétal s'est ouvert à la peau et 3 jours plus tard dans l'observation N° 25, quand, à l'ouverture du péritoine, on a pu constater des suffusions hémorragiques diffuses. Des transfusions sanguines abondantes (1 à 2 litres dans chaque observation) ont été rendues nécessaires à la fois par l'état d'anémie aiguë, la prolongation des hémorragies et l'abaissement prolongé du taux de prothrombine. Elles n'ont cependant pas suffi à enrayer l'évolution mortelle dans l'observation N° 25, évolution liée au caractère intrapéritonéal, particulièrement redoutable, des hémorragies.

VII. — HEMORRAGIES CEREBRO-MENINGEES

Nous rapportons ici 2 observations, l'une où l'hémorragie a dû se faire au niveau du tronc cérébral et dont l'évolution a été lentement régressive mais favorable, l'autre où l'hémorragie a commencé au niveau du bulbe, puis gagné les méninges et probablement les ventricules, entraînant la mort en 2 jours.

OBSERVATION N° 26

Syndrome de tronc cérébral (Hémisyndrome labyrinthique et cérébelleux) au 2^e jour de traitement d'une phlébite variqueuse par le Tromexane.

M^{me} Mal..., femme de 49 ans est vue le 6 février pour une phlébite de la saphène interne droite provoquée par un état variqueux. Cette phlébite dure depuis un mois, le taux de prothrombine est de 100 %. On prescrit de la Phénylindanedione : la malade prend un comprimé le 7 février au soir, 4 comprimés dans la journée du 8 février, un comprimé le matin du 9 février. Le 9 février, dans l'après-midi, elle se lève brusquement de son lit pour aller ouvrir la porte, est prise d'un vertige, et tombe brutalement sans perdre connaissance. Son entourage la relève et la porte sur son lit où elle est reprise de vertiges dès qu'elle bouge sa nuque.

A l'examen, une demi-heure plus tard, on provoque un vertige de type Mesnière avec sifflement dans l'oreille gauche, dès qu'on fait tourner la nuque vers la gauche. Ce syndrome labyrinthique gauche s'accompagne d'un nystagmus net dans le regard latéral gauche.

Il existe de plus un indiscutable hémisyndrome cérébelleux gauche avec adiodokocinésie, et tremblement intentionnel de la main gauche. Il n'y a pas de signe de la série pyramidale, pas de trouble de la sensibilité subjective ou objective, pas de mouvements spontanés anormaux, pas de paralysie oculaire évidente, mais une diplopie s'accroît dans le regard en haut. On trouve une hypoasthénie sus-orbitaire dans le territoire du trijumeau gauche (à signaler qu'elle a eu il y a plusieurs années une névralgie faciale gauche dans le territoire sus-orbitaire, à la suite d'un épisode oto-mastoïdien).

On conclue à un accident vasculaire au niveau de la calotte du tronc cérébral à gauche. On hésite à incriminer une thrombose ou une hémorragie, étant

donné que la malade est atteinte de thrombophlébite traitée depuis peu par les anticoagulants, et on ne sait si l'on doit poursuivre ou suspendre la phénylindanedione : on pratique un dosage de prothrombine dont le taux est à 20 %, on conclue donc plutôt à un accident hémorragique. On arrête la P. I. D. et on administre 100 mgrs de Vitamine K par voie intraveineuse. Le taux de prothrombine est remonté à 38 % le lendemain, à 70 % le surlendemain. Le syndrome neurologique a lentement régressé, un mois plus tard la malade a repris une vie presque normale, mais elle garde un nystagmus dans le regard latéral gauche, et prend un vertige avec chûte si elle se trouve dans l'obscurité.

OBSERVATION N° 27

Hémorragie cérébro-méningée mortelle au cours du traitement par l'Héparine d'une thrombose chronique de la veine cave chez une hypertendue.

M^{me} Cau..., femme âgée de 65 ans et vue le 3 novembre 1953 par le Professeur Wertheimer pour une thrombose de la veine cave passant à la chronicité : phlébite du membre inférieur droit il y a un an ; phlébite à bascule il y a 8 mois.

Actuellement, très volumineux oedèmes des 2 membres inférieurs de la vulve et de la paroi abdominale avec eczématisation et infection secondaire de la peau. A l'examen : malade subfébrile, hypertendue à 21.12 - hyperfibrinémique (6,80 grs. par litre) avec un taux de prothrombine à 80 %.

On entreprend un traitement à l'Héparine : 400 mgrs par 24 heures, soit une injection de 50 mgrs toutes les 3 heures et des diurétiques mercuriels un jour sur deux. On note une nette régression des oedèmes avec amélioration de la diurèse.

Après 9 jours d'héparine (du 4 au 13 novembre), on passe à la dicoumarine : Tromexane à des doses variant de 1,5 à 2 comprimés par jour du 13 novembre au 23 novembre. En raison d'une reprise d'oedèmes sous le Tromexane, et ceci malgré des taux plutôt bas de prothrombine (15 % le 18 novembre, 23 % le 22 novembre), on revient à l'Héparine intraveineuse, mais en raison du mauvais état des veines, on se résout à faire 2 cm³ = 100 mgrs à la fois toutes les 8 heures. En raison de la bonne tolérance à l'Héparine au cours du premier traitement, on ne surveille que de loin en loin le temps de coagulation qui reste toujours à moins de 15 minutes, 8 heures après la dernière injection. L'Héparine est recommencée le 23 novembre ; on note une nouvelle amélioration des oedèmes.

Le 28 novembre à 5 heures du matin, la malade est réveillée par un état nauséux, vomit de la bile en jet, accuse des céphalées. On arrête l'Héparine.

Dans la matinée : examen clinique négatif, on reprend l'Héparine.

Dans la nuit du 28 au 29 novembre, la malade reprend des céphalées très vives.

Le matin du 29 novembre, on lui trouve une nuque un peu raide, on arrête l'Héparine.

Dans l'après-midi, la malade entre dans le coma. On lui trouve une aréflexie tendineuse, un signe de Babinski bilatéral, une raideur de la nuque et du

trunc. Une ponction lombaire ramène un liquide hémorragique. Elle meurt le lendemain matin.

En somme, mort par hémorragie méningée déclenchée par des doses rationnelles d'héparine chez une femme âgée, hypertendue.

COMMENTAIRES

Dans ces deux observations où il n'y a pas eu de faute thérapeutique à proprement parler, la gravité des manifestations vient de leur siège intracérébral, cause de la mort dans l'observation N° 27, cause de séquelles gênantes dans l'observation N° 26. Lorsque les hémorragies se produisent au niveau du système nerveux central, les désordres risquent d'être d'emblée irrémédiables, et l'abandon immédiat des anticoagulants, le retour de la coagulation à la normale, ne permettent pas toujours la guérison ou même la régression du syndrome. Les signes de début ont été trompeurs dans les 2 cas : des vomissements avec céphalées dans l'observation N° 27, un vertige avec chute dans l'observation N° 26, n'ont pas permis d'affirmer immédiatement la nature hémorragique de la complication, et il a fallu dans l'observation N° 26 attendre le résultat du taux de prothrombine pour la confirmer. L'anticoagulant responsable a été une fois la Phénylindanedione et une fois l'Héparine. Les doses d'attaque de Phénylindanedione étaient très raisonnables pour une malade dont le taux de prothrombine au départ était de 100 %, et il est étonnant de voir une hémorragie se déclarer après la prise du 4^e comprimé, le taux de prothrombine alors de 20 % prouvant évidemment une sensibilité exagérée à cette médication. Dans le cas de l'Héparine, l'accident hémorragique n'est survenu que lorsque la malade recevait des injections de 100 mgrs à la fois, alors que pour la même dose quotidienne (400 mgrs) elle n'avait fait aucun incident à une époque où elle ne recevait que 50 mgrs par injection. Mais, chez cette malade, le facteur favorisant le plus important a été l'hypertension. Tout ce que l'on peut dire c'est que, vue la gravité de la thrombose de la veine cave, on a moins de regret d'avoir eu recours aux anticoagulants dans l'observation N° 27, alors que dans l'observation N° 26, l'importance du syndrome neurologique paraît disproportionnée avec celle de la phlébite variqueuse qui avait motivé le traitement.

VIII. — SYNDROMES PLURI-HEMORRAGIQUES

Nous groupons ici 3 observations qui permettent de parler de véritable diathèse hémorragique provoquée par les anticoagulants en raison des localisations multiples dès hémorragies.

OBSERVATION N° 28

Hémoptysies et Hématuries chez un Rétrécissement mitral - opéré et traité par la Pindione pour une Thrombose intraauriculaire.

M. Giblin, malade de 25 ans, est opéré le 14 avril 1953 par le Professeur Santy d'un rétrécissement mitral hémoptoïque et oedémateux.

Suites très fébriles avec température oscillante entre 38 et 39. Amorce de défervescence vers le 12^e jour, puis recrudescence thermique du 12^e jour au 15^e jour avec dyspnée impressionnante, tachyarythmie, expectoration à la fois mousseuse et sanglante avec quelques caillots. On fait le diagnostic de tachyarythmie pulmonaire avec infarctus pulmonaire et probablement thrombose intracardiaque.

Le malade est mis à l'Héparine : 300 mgrs par 24 heures en 6 injections de 50 mgrs du 16^e au 21^e jour, en même temps qu'à la digitale. Défervescence thermique, grosse amélioration fonctionnelle, puis, comme le malade reprend une expectoration avec caillots et un peu de température, on pense qu'il continue à faire des infarctus pulmonaires et on poursuit le traitement, anticoagulant en remplaçant l'Héparine par la Pindione :

5 comprimés par jour le 22^e jour.

2 comprimés par jour le 23^e et le 24^e jour.

1 comprimé par jour le 25^e, le 26^e et le 27^e jour.

Taux de prothrombine : 15 % le 23^e jour,

13 % le 25^e jour,

Mais le 27^e jour, l'expectoration hémoptoïque fait place à de véritables hémoptysies abondantes, entraînant des quintes de toux, un état d'angoisse, de pâleur. On arrête la Pindione, et le lendemain on ne trouve que 12 % de Prothrombine. On institue 100 mgrs de K Thrombolyt I. V. par jour, d'autant plus qu'une hématurie s'installe le matin du 28^e jour.

Le 29^e jour, l'hématurie a cessé, les hémoptysies se calment, le taux de Prothrombine est remonté à 28 %.

Le traitement anticoagulant a pu être poursuivi à doses plus modérées sans nouvel incident hémorragique mais le malade est mort 15 jours plus tard dans une scène de cyanose.

OBSERVATION N° 29

Hématome de la fesse après injection de Pénicilline et Hématurie chez une accouchée traitée pour une thrombose du membre inférieur gauche par des doses d'héparine excessives par erreur.

Mme Plan. — Femme de 29 ans, cinquième accouchement.

8 jours après l'accouchement, se déclare une thrombose du mollet gauche gagnant rapidement la cuisse gauche. La malade est mise à l'héparine intra-veineuse : le médecin qui la suit prescrit oralement à l'infirmière : 4 injections de 1 cm³ d'héparine par 24 heures. Au 2^e jour du traitement, grosse amélioration : régression de la douleur et des œdèmes, chute thermique, mais on remarque des ecchymoses aux points de piqûre de pénicilline, puis se forme un hématome de la fesse droite et en même temps apparaît une hématurie. On arrête l'héparine.

Le soir même, 14 novembre 1953. un bilan hématologique montre un temps de coagulation normal, un test de tolérance à l'héparine légèrement hypocoagulable. On a de la peine à s'expliquer qu'avec 200 mgrs d'héparine par jour la malade ait pu faire ces complications hémorragiques. Mais on s'aperçoit, en interrogeant l'infirmière, qu'en lisant mal l'étiquette du flacon d'héparine, elle a fait à chaque injection un flacon entier, soit 5 cm³ ou 250 mgrs d'héparine. Autrement dit : 1.000 mgrs par jour pendant 2 jours.

On laisse la malade sans traitement anticoagulant pendant 2 jours, puis, lorsque le test de tolérance à l'héparine est redevenu normal, on reprend l'héparine intra-veineuse à la dose de 300 mgrs par jour. On termine par la phényl indane dione.

Suites relativement simples. Lever 15 jours plus tard.

L'hématome a prolongé un peu la durée d'évolution, mais il s'est entièrement résorbé en 3 semaines.

OBSERVATION N° 30

Hématome de la loge périnéale, avec hématomes ayant duré 10 jours, malgré plus de 4 litres de sang transfusés, par suite d'une véritable intoxication par l'Anathrombase donnée pour une phlébite variqueuse.

Mme Gar..., âgée de 64 ans, présente depuis mars 1950 des poussées phlébitiques sur varices anciennes, elle est confiée au Dr Favre-Gilly en juillet 1950, et mise au traitement anticoagulant :

- Anathrombase : 6 comprimés le 1^{er} juillet.
- Dosage de Prothrombine : 35 % le 3 juillet.

- Anathrombase : 6 comprimés le 6 juillet.
Pas de dosage pratiqué après cette deuxième dose.
- Anathrombase : 6 comprimés le 11 juillet.
- Dosage de prothrombine le 13 juillet : 10 %.

Le soir même du 13 juillet : vive douleur à l'hypochondre droit, nausées, vomissements.

Le 14 juillet le docteur Friehe appelé auprès de la malade, diagnostique une collection de la loge rénale droite et comme il y a de plus une hématurie, il pense à un hématome. Le temps de Quick est infini (traces de prothrombine). La malade est pâle, shockée, son pouls filant, elle fait de perpétuels efforts nauséeux. On perfuse un litre de sang frais citraté. Le temps de coagulation passe de 50 minutes à 14 minutes et le taux de prothrombine de l'état de traces à 24 %. On injectera régulièrement du 14 au 23 juillet 100 mgrs par jour de Vit. K intra-veineuse.

Le 15 juillet : malade améliorée, mais taux de prothrombine à 20 % seulement. Dans l'après-midi, douleur au niveau du rein gauche, redoublement de l'hématurie, chute du taux de prothrombine à 5 % avec allongement du temps de coagulation à 40 minutes. On perfuse 500 cc. de sang conservé, le temps de coagulation revient à 20 minutes, le taux de prothrombine à 12 %.

Le 16 juillet, taux de prothrombine redescendu à 9 % ; la malade a repris des douleurs lombo-abdominales et des nausées ; ses urines toujours très rouges se raréfient (300 cc. en 24 heures). On perfuse 1 litre de sang frais. Le soir amélioration, taux de prothrombine à 25 %.

Le 18 juillet : nouvelle aggravation, 200 cc. d'urines sanglantes en 24 heures, douleurs et vomissements bilieux incessants, taux de prothrombine à 11 %.

Le 19 juillet : petite hématomélie de sang noir, l'hématurie persiste ; taux de prothrombine à 8 %.

Le 20 juillet : journée critique, traces de prothrombine dans le sang, temps de coagulation de 25 minutes, 150 cc. d'urines rouge foncé en 24 heures. On pratique, après une saignée de 500 cc. une transfusion de 1 litre de sang frais. Le soir même nouvelle amélioration, diurèse de 250 cc., temps de coagulation à 17 minutes, taux de prothrombine à 17 %.

Le 21 juillet : détente très nette, diurèse importante (2 litres), éclaircissement des urines, plus de vomissements.

Le 22 juillet : malade à nouveau très lasse, se plaignant à nouveau de douleurs lombo-abdominales droites et des signes de cystite. Reprise de l'hématurie. Taux de prothrombine à 13 %.

Le 23 juillet : amélioration spontanée.

Le 24 juillet : fin de l'hématurie.

taux de prothrombine à 55 %.

Le 25 juillet : taux de prothrombine à 100 %.

La malade quitte la clinique sur pied en fin juillet.

En somme, après une troisième prise d'anathrombase, 6 jours après la précédente, le taux de prothrombine reste inférieur à 10 % pendant 10

jours et ne remonte artificiellement et temporairement que sous l'effet de transfusions. Un état alarmant créé par des hématuries et un hématome de la loge rénale droite, ne cèdent qu'au bout de 10 jours. L'inefficacité de la vitamine K a amené à pratiquer des transfusions de 4 litres de sang en 10 jours.

COMMENTAIRES

On relève dans ces 3 observations des associations d'hémorragies dans plusieurs territoires qui leur donne l'allure clinique de diathèses hémorragiques :

- Hémoptysies et hématuries dans l'observation N° 28.
- Ecchymoses aux points de piqûre, hématomes et hématuries dans l'observation N° 29.
- Hématome, hématomèse et hématurie dans l'observation N° 30.

Il est intéressant de noter qu'on retrouve l'hématurie comme hémorragie commune à ces 3 observations.

Une de ces diathèses (obs. N° 29) a été provoquée par un traitement à l'Héparine : en raison d'un surdosage résultant d'une erreur de transmission. Les 2 autres cas sont survenus au cours d'un traitement per os de Pindione dans l'observation N° 28, d'Anathrombase dans l'observation N° 30. S'il n'y a pas eu faute thérapeutique dans le premier cas, on ne peut que regretter, dans le second cas, d'avoir donné une seconde dose d'Anathrombase, sans avoir revérifié le taux de prothrombine. Cette dose n'était pourtant pas excessive, mais on s'est trouvé en présence d'une sensibilité exagérée à la Dicoumarine avec défaut de remontée du taux de prothrombine. D'où la gravité de ce dernier cas où l'on a dû transfuser 4 litres de sang en 10 jours, alors que les deux autres cas ont évolué rapidement favorablement sous la seule influence de la suppression des anticoagulants. On n'a pu relever aucun point d'appel hémorragique dans ces diathèses hémorragiques qui ont plutôt fait figure d'intoxication médicamenteuse.

CHAPITRE II

ÉTUDE STATISTIQUE DE LA FRÉQUENCE DE 30 ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES AU COURS DE 370 TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS

Le docteur Favre-Gilly nous a confié 30 observations d'hémorragies survenues au cours de traitements anticoagulants qu'il a personnellement surveillés. Le nombre des traitements anticoagulants qui lui ont été confiés personnellement atteint actuellement 370. C'est donc sur une série de 370 cas qu'il a pu observer 30 cas compliqués d'hémorragies. La fréquence de tels accidents a donc été de : 8,2 %. Elle est donc tout à fait équivalente à celle trouvée par Beaumont et Lenègre (36 cas sur 450, soit 8 % et celle d'Aggeler (123 cas sur 1.471, soit 8,3 %).

1° Fréquence suivant le caractère curatif ou préventif du traitement.

Si l'on distingue parmi ces traitements anticoagulants les traitements curatifs de thromboses déclarées, au nombre de 290, et les traitements préventifs, au nombre de 80, on trouve alors que la proportion d'accidents hémorragiques est plus forte dans la série des traitements curatifs que dans celle des traitements préventifs :

Traitements curatifs : 290 - Accidents hémorragiques : 29 - Proportion 10 %.

Traitements préventifs : 80 : Accident hémorragique : 1 - Proportion 1,2 %.

Cette différence de proportion s'explique aisément par le fait que les traitements curatifs doivent être à la fois plus poussés et plus prolongés, ce qui expose plus les malades à faire des hémorragies.

2° *Fréquence suivant l'origine chirurgicale, obstétricale ou médicale de la thrombose.*

Si l'on a égard aux conditions dans lesquelles ces traitements ont été institués, on peut distinguer les cures en milieu chirurgical, post-opératoires, au nombre de 322, les cures en milieu obstétrical au cours du post-partum au nombre de 18, et les cures en milieu médical au nombre de 30. Si l'on considère que, parmi les accidents hémorragiques observés, il y en a eu 24 en milieu chirurgical, 2 en milieu obstétrical et 4 en milieu médical, les proportions sont les suivantes :

Traitement post-opératoires	: 322 - Acc. hémor. 24 - Prop. 7,4 %
Traitement post-partum	: 18 - Acc. hémor. 2 - Prop. 11,1 %
Traitement en milieu médical	: 30 - Acc. hémor. 4 - Prop. 13,3 %

C'est donc dans les suites opératoires, contrairement à ce que l'on pourrait croire étant donné le risque hémorragique des plaies opératoires, que la proportion d'accidents hémorragiques a été la moins forte. Peut-être est-ce du fait que dans les traitements post-opératoires rentrent tous les traitements préventifs qui, peu poussés ou peu prolongés, font peu saigner. En réalité, il y a une telle disproportion entre le nombre des malades chirurgicaux et celui des malades obstétricaux et médicaux, qu'il est difficile de superposer ces 3 séries.

3° *Fréquence suivant le sexe du malade.*

Si l'on tient compte du sexe des malades, on a pour la série des 370 traitements : 248 femmes pour 122 hommes, soit environ 2 femmes pour 1 homme. Or, cette prédominance féminine ne se retrouve pas dans la série des accidents hémorragiques où l'on trouve autant d'hommes que de femmes, 15 hommes pour 15 femmes. Ceci revient à dire que la proportion d'accidents hémorragiques a été 2 fois plus forte chez les hommes que chez les femmes.

Hommes traités : 122 - Acc. hémor. : 15 - Proportion : 12,3 %

Femmes traitées : 248 - Acc. hémor. : 15 - Proportion : 6 %

Il nous est difficile de nous expliquer ces différences de proportions suivant le sexe ; peut-être est-ce dû au fait que dans les cas féminins rentrent la plupart des traitements préventifs qui, peu poussés ou peu prolongés, donnent rarement des hémorragies.

4° *Fréquence suivant l'âge du malade.*

En considérant l'âge des malades traités, nous n'en avons que 2 de moins de 20 ans et, par contre, 116 de 20 à 40 ans, et 192 de 40 à 60 ans, enfin 60 de plus de 60 ans. Or, parmi les accidents hémorragiques, nous en avons observé 1 chez un mois de 20 ans, 8 entre 20 et 40 ans, 11 entre 40 et 60 ans et 6 à plus de 60 ans. Ces chiffres permettent d'établir ainsi les proportions d'accidents hémorragiques suivant l'âge (compte non tenu des moins de vingt ans dont le nombre est trop restreint pour donner une valeur à cette proportion).

De 20 à 40 ans :

Malades traités : 116 - Acc. hémor. : 10 Proportion : 8,8 %

De 40 à 60 ans :

Malades traités : 192 - Acc. hémor. : 12 - Proportion : 6,2 %

Plus de 60 ans :

Malades traités : 60 - Acc. hémor. : 7 - Proportion : 11,6 %

Dans l'ensemble, il y a donc peu de variation de la proportion des accidents hémorragiques en fonction de l'âge, toutefois la proportion augmente de façon sensible chez les sujets âgés de plus de 60 ans, ce qui paraît lié à la fréquence de l'hypertension et à la fragilité des vaisseaux à cet âge.

5° *Fréquence suivant le choix de l'anticoagulant.*

Sur les 370 malades que le docteur Favre-Gilly a eu à traiter :

- 25 n'ont reçu que de l'Héparine ;
- 81 n'ont reçu que de la Dicoumarine, du Tromexane ou de la Pindione ;
- 264 ont reçu un traitement mixte Héparine-Dicoumarine.

Au total, 289 malades ont reçu de l'Héparine, et 345 malades ont reçu de la Dicoumarine, du Tromexane ou de la Pindione.

Or, sur 30 accidents hémorragiques, mis à part un cas où le malade recevait à la fois de l'Héparine et de la Dicoumarine, nous relevons :

- 13 accidents dus à l'Héparine ;
- 16 accidents dus à la Dicoumarine, au Tromexane ou à la Pindione.

Les proportions des accidents hémorragiques sont donc à peu près égales avec l'Héparine et avec la Dicoumarine ou ses analogues :

— Pour l'Héparine :

Cas traités : 289 - Acc. hémor. : 13 - Proportion : 4,5 %

— Pour la Dicoumarine ou ses analogues :

Cas traités : 345 - Acc. hémor. : 16 - Proportion : 4,6 %

Si nous voulons maintenant comparer la fréquence des accidents hémorragiques avec la Dicoumarine, le Tromexane et la Pindione, nous avons les proportions suivantes :

— Dicoumarine :

Cas traités : 62 - Acc. hémor. : 4 - Proportion : 6,4 %

— Tromexane :

Cas traités : 188 - Acc. hémor. : 7 - Proportion : 4,1 %

— Pindione :

Cas traités : 125 - Acc. hémor. : 5 - Proportion : 4 %

Il apparaît nettement ici que c'est la Dicoumarine (Anathrombase ou Acavyl) qui fait courir le plus de risques hémorragiques. Les risques hémorragiques du Tromexane et de la Pindione, sensiblement équivalents, sont moindres que celui de la Dicoumarine, en raison de la plus grande rapidité d'élimination de ces deux substances.

Ainsi la fréquence des accidents hémorragiques qui, dans la série des cas que nous rapportons, est de 8,2 %, varie suivant différentes conditions : elle paraît plus grande dans les traitements curatifs que dans les traitements préventifs, plus grande dans le traitement des thromboses médicales que dans celui des thromboses chirurgicales, elle est plus grande chez l'homme que chez la femme, et augmente avec l'âge, surtout au delà de 60 ans. Enfin, si la fréquence des accidents hémorragiques est à peu près égale avec l'Héparine, le Tromexane et la Pindione, elle était certainement plus grande avec la Dicoumarine à l'époque où l'on prescrivait de l'Anathrombase ou de l'Acavyl.

Signalons enfin que la proportion des accidents hémorragiques observés par le docteur Favre-Gilly dans ses traitements anticoagulants a diminué peu à peu depuis ses premiers essais thérapeutiques :

— Pourcentage des hémorragies pour les 50 premiers cas publiés en 1951 : 14 %.

- Pourcentage des hémorragies pour les 100 premiers cas publiés en 1952 : 10 %.
- Pourcentage des hémorragies pour les 370 cas publiés en 1954 : 8,2 %.

Ceci prouve déjà qu'une expérience acquise dans le maniement des médications anticoagulantes en abaisse la fréquence.

Nous envisagerons successivement les conditions d'apparition et les localisations de ces hémorragies, leurs formes cliniques en fonction de la séméiologie, de l'évolution et du type d'anticoagulant, la façon dont se posent le diagnostic et le pronostic, la conduite à tenir pour leur traitement et leur prévention.

I. — ETIOLOGIE

Ces observations concernent 30 sujets des deux sexes, 15 hommes et 15 femmes, dont les âges vont de 19 à 72 ans, un de moins de 20 ans, 10 entre 20 et 40 ans, 12 entre 40 et 60 ans, 7 de plus de 60 ans.

La plupart des observations (24 cas) concernent des traitements de thromboses veineuses ou d'infarctus pulmonaires dans des suites opératoires. Deux observations ont trait à des traitements curatifs ou préventifs de thrombose du post partum. Enfin, en 4 cas les traitements anticoagulants avaient été institués pour des thromboses veineuses spontanées, médicales.

L'anticoagulant en cause était 12 fois l'Héparine et 18 fois la Dicoumarine ou un de ses analogues : 4 fois la Dicoumarine proprement dite (Anathrombase ou Acavyl), 9 fois le Dicoumarinyl acétate d'éthyle (Tromexane) et 5 fois la Phénylindonedione (Pindione).

II. — LES SYMPTOMES

Trois types d'hémorragies ont été observées : les hématomes, les hémorragies des muqueuses, plus ou moins caractérisées, les hémorragies des séreuses ou du système nerveux central, non extériorisées.

1° *Des hématomes* ont été observés en 9 cas (N^{os} 1 à 5 et 24, 25, 29 et 30). Les hématomes de beaucoup les plus fréquents ont été

les hématomes intramusculaires de la fesse ou de la cuisse, consécutifs à des injections d'antibiotiques, le plus souvent de pénicilline (N^{os} 2, 3, 4, 29). Ils se sont résorbés spontanément. Un seul hématome de la cuisse s'est produit spontanément par rupture de varicosité (N^o 5) ; il s'est résorbé aussi spontanément que les précédents.

Un hématome de la paroi abdominale au niveau d'une plaie chirurgicale s'est ouvert et a saigné plusieurs jours dans l'observation N^o 1. Il ne semble pas que la fréquence des hématomes de la paroi ait augmenté depuis l'usage des anticoagulants (un seul cas sur 322 opérés) ; il ne semble pas non plus qu'ils évoluent de façon plus grave. Enfin, trois hématomes profonds ont revêtu une allure cliniquement trompeuse et une certaine gravité d'évolution. Dans l'observation N^o 24, la formation d'un hématome abdominal sous-pariétal s'est d'abord traduite par une scène d'hémorragie interne : douleur abdominale vive, puis pâleur, shock, hypotension. L'hématome s'est ensuite ouvert à la peau le lendemain, a saigné abondamment, entraînant un état d'anémie aiguë qui a nécessité plusieurs transfusions sanguines. Cependant, son évacuation insuffisante, entraînant une température oscillante, a nécessité une mise à plat plus tardive. Dans l'observation N^o 29, un hématome périrénal droit a donné lieu à une crise douloureuse aiguë initiale qui avait fait discuter une cholécystite aiguë. L'hématurie était venue signer le siège rénal de l'hémorragie. La résorption ne s'est faite que lentement après plusieurs transfusions sanguines. Enfin, dans l'observation N^o 25, un hématome du ligament large a été trouvé à l'ouverture de l'abdomen, accompagné de suffusions hémorragiques du péritoine, qui ont expliqué une évolution rapidement mortelle. On peut donc voir tous les degrés de gravité dans ces hématomes.

2° Les *hémorragies des muqueuses*, tôt ou tard extériorisées, ont consisté soit en épistaxis, soit en hématémèses ou hémorragies intestinales, soit en hémoptysies, soit en hématuries, soit en métrorragies.

a) Les *épistaxis* n'ont été observées qu'en 2 cas (obs. N^{os} 6 et 7), elles ont été de courte durée, cédant rapidement à l'abandon des anticoagulants, elles ont surtout joué le rôle de signal d'alarme.

b) L'*hématémèse* (obs. N^o 8), précédée d'une phase lipothymique, a été beaucoup plus sérieuse, abondante et itérative, et a nécessité

l'injection d'un litre de sang. Elle s'est produite chez un sujet porteur d'un cancer du duodenum.

c) Les *hémorragies intestinales* observées fréquemment (7 cas) ont revêtu des types cliniques variables. Hémorragies minimales de sang rouge accompagnées d'une tendance lipothymique en allant à la selle, dans l'observation N° 10, melæna expliquant le lendemain un malaise survenu la veille dans l'observation N° 9, hémorragies abondantes de sang rouge ou noir, nécessitant des transfusions sanguines, dans les observations N°s 11, 12, 13 et 14, enfin melæna récidivants entraînant une anémie progressive dans l'observation N° 15. La notion importante au chapitre des hémorragies digestives est celle du point d'appel rencontré dans la plupart des cas : l'hémorragie s'est produite 3 fois au niveau d'une tumeur cancéreuse, 2 fois au niveau d'hémorroïdes, 1 fois par suite d'une hernie diaphragmatique de l'estomac ; une seule fois la cause locale précise a échappé.

d) Les *hémoptysies* n'ont été observées que dans le cas N° 28, qui était celui d'un rétrécissement mitral hémoptoïque opéré, qui a refait dans ses suites opératoires des hémoptysies rendues beaucoup plus abondantes par un traitement post-opératoire à l'Héparine.

e) Les *hématuries* ont été les hémorragies les plus fréquentes de toutes puisque nous les avons observées en 9 cas. En 4 cas, elles ont été très bénignes, n'ont pas duré plus de 2 ou 3 mictions et n'ont presque pas eu d'expression clinique (observations N°s 18, 19, 20 et 21). En 2 cas elles ont été plus abondantes et plus durables (observ. N°s 22 et 23), durant 3 ou 4 jours et anémiant un peu la malade, mais sans nécessiter de transfusions sanguines. Enfin 3 cas ont été beaucoup plus graves (obs. N°s 28, 29 et 30), en raison de l'association d'autres hémorragies, de l'incoagulabilité sanguine durable et du caractère anémiant de ces hématuries à la fois abondantes et prolongées. Des transfusions sanguines répétées ont été indispensables dans l'observation N° 30. Un point d'appel local n'a été trouvé qu'en 2 cas : calcul du rein dans les observations N°s 18 et 19.

f) Des *métrorragies* n'ont été observées qu'en 2 cas, pour des traitements anticoagulants prescrits dans les suites d'interventions gynécologiques (observations N°s 16 et 17). De faible abondance en un cas, elles ont été assez importantes et soudaines dans l'autre cas pour nécessiter une transfusion sanguine d'urgence.

3° *Les hémorragies non extériorisées* ont consisté soit en hémorragie péritonéale, soit en hémorragie cérébro-méningée.

a) *Une hémorragie intrapéritonéale* a entraîné la mort dans l'observation N° 25. Le début en a été marqué par des douleurs à type de coliques abdominales, puis le lendemain ascension thermique avec scène occlusive, et le surlendemain seulement signes confirmés de péritonite avec abdomen dur, facies péritonéal, pouls rapide, état de shock.

Malgré un taux bas de prothrombine, on eut l'impression qu'il s'agissait de thrombose mésentérique plutôt que d'hémorragie et c'est à l'intervention pratiquée sous transfusion sanguine qu'on découvrit les suffusions hémorragiques intrapéritonéales. La malade ne survécut que quelques heures à l'intervention.

b) *Les hémorragies cérébro-méningées* sont survenues dans deux observations. Dans le cas N° 28, l'hémorragie a dû débiter par le tronc cérébral, donnant alors, un matin à jeûn, un vomissement en jet, suivi d'une série de vomissements sans efforts, puis de l'apparition de céphalées occipitales. Le diagnostic n'ayant pas été fait immédiatement, une injection d'Héparine a été refaite dans la matinée, et c'est dans l'après-midi qu'est apparue la raideur de la nuque ; le lendemain, les signes ont rapidement diffusé : signe de Babinski bilatéral, coma avec stertor, raideur diffuse, ponction lombaire ramenant un liquide hémorragique. La mort est survenue au bout de 48 heures. Dans le cas N° 27 qui a évolué de façon plus bénigne, le signal symptôme a été encore plus troublant : grand vertige giratoire avec chute à la suite duquel l'examen a permis de découvrir un hémisyndrome cérébelleux avec hémisyndrome labyrinthique, faisant conclure à une hémorragie au niveau du tronc cérébral. Les symptômes se sont ensuite peu à peu atténués, mais un léger état séquellaire est à craindre. Si dans le premier cas l'Héparine était responsable, c'est de la Pindione que prenait la malade dans le second cas. Mais chacune de ces malades était, il est vrai, prédisposée aux accidents cérébro-méningés, l'une par une hypertension, l'autre par des antécédents encéphaloméningés.

III. — LES FORMES CLINIQUES SYMPTOMATIQUES

D'après le caractère isolé ou groupé des hémorragies, on peut distinguer :

1° *Des formes localisées*, les plus fréquentes (27 cas sur 30) dans lesquelles l'hémorragie se borne à un seul territoire. Les formes hématuriques sont les plus fréquentes et les plus bénignes, puis viennent les hémorragies digestives, nettement plus graves et plus abondantes, les autres hémorragies sont beaucoup plus rares. Une altération organique préexistante joue presque toujours dans la localisation de ces hémorragies isolées, en particulier une tumeur du tractus gastro-intestinal quand il s'agit d'hémorragies digestives.

2° *Des formes généralisées*, beaucoup plus rares (3 cas sur 30) qui se comportent comme de véritables diathèses hémorragiques (observ. N^{os} 28, 29 et 30). Elles sont le plus souvent dues à la Dicoumarine ou à ses dérivés, correspondent même parfois à une véritable intoxication par la Dicoumarine, plus rarement elles peuvent se voir au cours d'une héparinisation. Si l'Héparine est responsable, c'est parce qu'on l'a utilisée, par erreur, à doses excessives ; si la Dicoumarine est en cause, c'est parfois parce qu'elle a été prescrite à doses excessives, mais parfois aussi il faut admettre une hypersensibilité de l'organisme à cette médication. Ces formes généralisées comportent presque toujours une hématurie à laquelle s'associent des hémorragies digestives, des hématomes ou ecchymoses aux points de piqûre. L'évolution est plus sévère et plus durable que celle des formes localisées, les transfusions sanguines sont le plus souvent nécessaires.

IV. — LES FORMES CLINIQUES EVOLUTIVES

Il semble que d'après leur évolution on puisse classer ces manifestations hémorragiques en bénignes, sérieuses et graves.

1° *Les formes bénignes* sont caractérisées par des hémorragies qui cèdent en quelques heures à l'abandon des anticoagulants. Tel est le cas des deux épistaxis (N^{os} 6 et 7), de deux petites hémorragies

intestinales (N^{os} 9 et 10), d'une des métrorragies (N^o 16), de la plupart des hématuries (N^{os} 18, 19, 20, 21, 22, 28 et 29). Au total, 12 malades sur 30 ont présenté ces formes bénignes, presque latentes dans le cas de ces hématuries dépistées par une surveillance attentive, et qui n'ont en aucun cas laissé la moindre séquelle.

2° *Les formes alarmantes* sont celles où l'hémorragie, par son abondance ou sa répétition, crée un état d'anémie aiguë nécessitant souvent d'urgence une transfusion sanguine, et ne s'arrête que plusieurs jours. Tel a été le cas de la plupart des hémorragies digestives (N^{os} 8, 11, 12, 13 et 14), d'une des métrorragies (N^o 17), de certaines hématuries (N^o 23). Au total, 7 malades sur 30 ont présenté ces formes alarmantes qui ont rapidement répondu aux transfusions sanguines.

3° *Les formes graves* sont celles qui résistent plusieurs jours aux transfusions sanguines. Ce type d'hémorragies rebelles se rencontre pratiquement surtout avec la Dicoumarine ou ses analogues, dans les cas où le taux de prothrombine est trop lent à remonter, par suite d'un surdosage ou d'une intoxication. Tel fut le cas de l'observation N^o 24 où la malade fit une scène d'hémorragie interne puis constitua un hématome abdominal profond et nécessita plusieurs transfusions sanguines. Tel fut surtout celui de l'observation N^o 30 où une hématurie accompagnée d'un hématome périrénal ne céda qu'après 4 litres de sang et 10 jours de traitement, le taux de prothrombine ayant attendu ce délai pour remonter. Enfin le malade atteint de hernie diaphragmatique et de thrombose de la veine cave (observ. N^o 15) saignant en permanence sous l'influence de l'Héparine, fit un état d'anémie marquée qui nécessita plusieurs transfusions sanguines. Au total, nous avons eu 3 formes graves par leur résistance aux transfusions.

4° *Les formes mortelles*. Ce n'est pas tant l'importance du trouble de coagulation que la localisation parfois redoutable de l'hémorragie qui peut entraîner la mort. Nos deux cas mortels ont été une hémorragie intrapéritonéale et une hémorragie méningée.

5° *Les formes traînantes ou séquellaires*. Ici rentrent des formes où l'hémorragie constitue plus une gêne qu'un danger pour le malade : telles sont les 5 observations d'hématomes où l'hématome une fois constitué reste gênant plusieurs semaines pour le malade, alors que

la coagulation est pourtant redevenue normale. Bien plus, ces hématomes favorisent des thromboses secondaires. Autre forme traînante a été cette hémorragie du tronc cérébral qui a laissé un syndrome labyrinthique.

V. — LES FORMES CLINIQUES ETIOLOGIQUES

Elles dépendent de l'anticoagulant en cause.

1° *Les accidents hémorragiques par l'Héparine.*

Ils sont relativement bénins parce qu'ils ne sont pas durables. Il y eut cependant un cas mortel dû à une hémorragie cérébro-méningée.

— Hémorragies bénignes	: 8 cas
— Hémorragies alarmantes	: 1 cas
— Hémorragies graves	: 1 cas
— Hématome	: 1 cas
— Hémorragie mortelle	: 1 cas

Les types d'hémorragies les plus souvent rencontrés sont les hémorragies digestives :

— Hémorragies digestives	: 5 cas
— Hématuries	: 3 cas
— Epistaxis	: 2 cas
— Hématome	: 1 cas
— Hémorragie cérébro-méningée	: 1 cas

Le simple abandon de l'Héparine a suffi 8 fois sur 13 à enrayer l'hémorragie en quelques jours, dans un 9^e cas, on a cru bon d'adjoindre du sulfate de Protamine. Deux cas seulement ont rendu nécessaires une ou plusieurs transfusions sanguines. Le traitement anticoagulant a pu être repris dans la plupart des cas sans incident dans les heures suivantes.

Dans 4 cas sur 12, on relevait une erreur de prescription qu'on aurait pu éviter. Une héparinisation continue en goutte à goutte, créant un surdosage, a été responsable de l'hémorragie en 2 cas (N^{os} 6 et 7), où l'Héparine a pu être réintroduite de façon discontinue sans inconvénient. Un surdosage d'Héparine a été dû, en deux autres cas (N^{os} 9 et 29) à une confusion dans la prescription des

doses, au moment où l'infirmière appliquait l'ordonnance du médecin.

Dans les 8 autres cas, on est bien obligé de reconnaître qu'il y avait toujours un point d'appel expliquant à la fois l'apparition et la localisation de l'hémorragie : malgré des doses très correctes d'Héparine

- calcul du rein dans les 2 cas d'hématurie,
- tumeur gastro-intestinale dans 2 cas d'hémorragie intestinale,
- hémorroïdes expliquant une rectorragie,
- hernie diaphragmatique de l'estomac expliquant 1 melæna,
- hypertension chez une femme âgée la prédisposant à une hémorragie cérébro-méningée,
- injection de pénicilline mal tolérée ayant déclenché un hématome de la fesse.

Il faut ajouter que, 4 fois sur ces 7 cas, les doses de chaque injection d'Héparine étaient de 100 mgrs, ce qui permettait de les espacer, mais créait plus de risque hémorragique qu'il n'y en a avec la dose classique de 50 mgrs par injection.

2° Les accidents hémorragiques par la Dicoumarine ou ses analogues.

Ils sont plus fréquents et nettement plus graves que les précédents par le fait que le taux de prothrombine ne remonte pas immédiatement après l'abandon de la médication.

Si l'on ne trouve qu'un cas mortel, comme dans la série précédente (une hémorragie intra-péritonéale), on trouve, par contre, à l'inverse de la série précédente, une majorité de formes alarmantes, et plusieurs formes graves :

Formes bénignes	6 cas
Formes alarmantes	6 cas
Formes graves	2 cas
Formes mortelles	1 cas
Hématomes et formes traînantes	1 cas

Les hémorragies les plus fréquentes sont, ici, les hématuries et les hématomes.

Hématuries	5 cas
Hématomes	5 cas

Hémorragies digestives	4 cas
Métrorragies	2 cas
Hémorragie du tronc cérébral	1 cas
Hémorragie intrapéritonéale	1 cas

Le simple abandon de la médication anticoagulante n'a suffi à enrayer les hémorragies que 11 fois sur 18, mais, dans ces 11 cas, la durée de l'hémorragie n'a été qu'en un seul cas réduite à quelques heures, 6 fois les hémorragies ont duré de 1 à 5 jours, 4 fois il s'agissait d'hématomes qui ont mis plusieurs semaines à se résorber. Dans ces 11 cas, la remontée du taux de prothrombine ne s'est effectué peu à peu qu'en 2 à 5 jours, expliquant la prolongation des hémorragies.

Dans 7 autres cas, il a fallu recourir à des transfusions sanguines, qui ont eu un effet immédiat suffisant 4 fois sur 7 ; 3 autres fois, il a fallu, en raison de signes hémorragiques, répéter plusieurs jours de suite des transfusions sanguines qui n'avaient qu'un effet correcteur temporaire sur le taux de prothrombine ; ces transfusions n'ont pas suffi à éviter la mort en un cas ; dans les 2 autres cas, le taux de prothrombine n'est remonté au-dessus du taux critique qu'au huitième jour et au dixième jour.

Treize fois sur 18, ces hémorragies sont survenues alors que le taux de prothrombine était inférieur à 20 %, et 10 fois alors qu'il était même inférieur à 12 %. Une seule fois, il y avait eu surdosage par erreur de prescription de doses ; deux fois, on avait eu le tort de ne pas suivre assez, au début du traitement, la chute du taux de prothrombine, 7 autres fois, on n'avait simplement pas assez tenu compte de l'abaissement des taux de prothrombine, pour modérer les doses de la médication.

Enfin, il y eut en 3 cas une véritable intoxication par la Dicoumarine avec abaissement prolongé du taux de prothrombine qui compliqua singulièrement les choses.

Dans cette série de 13 cas, un point d'appel hémorragique n'a joué que 4 fois (injection intra-musculaire à l'origine d'hématome).

Dans 5 autres cas, on peut s'étonner d'assister à des hémorragies alors que le taux de prothrombine était de l'ordre de 30 %, mais, en 1 cas, on peut incriminer un maintien trop prolongé de l'Héparine et, dans les 4 autres cas, un point d'appel hémorragique (2 cas de tumeur gastro-intestinale, 2 cas de chute d'escarre après électrocoagulation).

Le point d'appel hémorragique joue donc moins souvent dans cette série que dans celle des traitements par l'Héparine, par contre une administration défectueuse de la médication est plus souvent en cause, ce qui prouve le maniement plus difficile de la Dicoumarine.

Si l'on veut, enfin, comparer les accidents hémorragiques de la Dicoumarine (Anathrombase ou Acavyl), du Tromexane ou de la Pindione, on vérifie que le Tromexane et la Pindione sont moins redoutables que la Dicoumarine en lisant les chiffres suivants :

	Dicoumarine	Tromexane	Pindione
— Formes bénignes	1	4	2
— Formes alarmantes	0	2	2
— Formes graves	1	1	0
— Formes mortelles	1	0	0
— Hématomes	1	1	2
	4 cas	8 cas	6 cas

VI. — LE DIAGNOSTIC

Le diagnostic est le plus souvent facile, mais il est parfois délicat.

DIAGNOSTIC POSITIF.

— *Le diagnostic positif n'est pas difficile quand l'hémorragie est d'emblée extériorisée* : il ne pose aucune difficulté quand il s'agit d'épistaxis ou de métrorragies. L'hématurie n'échappe pas à une surveillance quotidienne des urines qui est indispensable au cours d'un traitement anticoagulant. Les *hémorragies digestives* ne sont pas toujours extériorisées ; nous les avons vues en plusieurs cas ne se manifester qu'au lendemain d'un malaise avec lipothymie qui avait paru inexplicable et dont elles rendaient compte. Il arrive donc en ce cas qu'une tendance syncopale, ou un tableau de shock, ou une anémie aiguë, soient les seuls signes au début d'une hémorragie digestive encore non extériorisée.

— *Les hématomes* sont aisés à diagnostiquer, surtout lorsqu'ils sont consécutifs à la fesse à une injection intramusculaire. Dans une cuisse atteinte de thrombose, ils peuvent être plus difficiles à reconnaître à leur extrême début.

Le diagnostic le plus malaisé est celui d'*hémorragies non extériorisées* : nous avons hésité 48 heures à affirmer l'hémorragie intra-

péritonéale dans l'observation N° 25 en présence d'un état occlusif avec syndrome péritonéal au cours d'une thrombose des membres inférieurs. On ne pense pas toujours tout de suite à l'hémorragie en présence des manifestations variées liées à l'atteinte du système nerveux central : le vertige de Mesnières de l'observation N° 26 n'a été rapporté qu'au bout de quelques heures à une hémorragie du tronc cérébral, de même les vomissements en jet de l'observation N° 27 n'ont été qu'après coup interprétés comme le premier signe d'une hémorragie bulbaire. Plus tard, dans l'observation N° 27, au moment de la diffusion des signes, c'est la ponction lombaire qui a prouvé la nature hémorragique du syndrome méningé.

C'est aux *examens de sang* que l'on doit demander, dans les cas douteux, le complément d'information. Encore faut-il distinguer les malades soumis à l'Héparine et ceux qui ont pris de la Dicoumarine ou un de ses analogues.

Chez les malades soumis à l'Héparine, il faut bien savoir que la mesure du temps de Quick n'a aucune valeur pour l'appréciation du taux de prothrombine et que, d'ailleurs, il n'y a aucun intérêt à chercher à connaître le taux de cette substance qui n'est pas détruite par l'Héparine. Un autre test n'est pas plus valable, c'est le test dit de Tolérance à l'Héparine, puisqu'on ne sait plus chez un malade qui a peut-être encore de l'Héparine dans son sang circulant, quelles sont la part de l'Héparine *in vitro* et celle de l'Héparine *in vivo* dans les allongements trouvés du temps de coagulation. Seules sont valables des mesures du temps de coagulation simple (en 2 tubes selon la technique de Lee et White), du temps de coagulation du plasma oxalaté recalcifié (selon la technique de Howell) et du temps de thrombine (selon une technique proposée par Favre-Gilly). C'est finalement au *temps de coagulation* qu'il est le plus simple de recourir : il est toujours anormalement allongé quand il y a un excès d'Héparine dans le sang. Mais il faut bien savoir que son allongement dépend du délai dans lequel on a fait la prise de sang après la dernière injection d'Héparine. Il peut arriver qu'une hémorragie survenue au cours d'un traitement héparinique engage à suspendre immédiatement celui-ci et que la mesure du temps de coagulation ne soit pratiquée que plusieurs heures après la dernière injection à un moment où il est redevenu normal. Ceci ne veut pas dire qu'il n'y ait pas eu quelques heures plus tôt un temps de coagulation excessif correspondant à l'hémorragie. C'est dire que les examens de sang

ne sont pas toujours d'un grand secours dans le diagnostic des hémorragies par l'Héparine. Le temps de coagulation cependant permet un contrôle utile en plusieurs cas, en particulier dans les observations 6 et 7, où une héparinisation continue avait été entreprise. Dans l'observation N° 6, sa double mesure, avant et après injection de Sulfate de Protamine, a permis de vérifier le pouvoir neutralisant de celle-ci.

Chez les malades soumis à la Dicoumarine, au Tromexane ou à la Pindione, l'examen de contrôle de base est l'estimation du taux de prothrombine par la mesure du temps de Quick. C'est une mesure qui ne comporte pratiquement pas de facteur d'erreur, et qui pour les taux très abaissés de prothrombine permet une appréciation à 1 % ou 2 % près. En général, il y a pour chaque sujet un taux critique, situé le plus souvent entre 15 % et 30 %, au-dessous duquel le temps de coagulation commence à s'allonger et la diathèse hémorragique risque d'apparaître. C'est parce que ce taux critique n'a rien de fixe que certains auteurs ont proposé l'adjonction d'un test plus global : le test de tolérance à l'Héparine, qui indiquerait mieux que le taux de prothrombine le risque hémorragique (il y aurait, pour Soulier et Beaumont, risque hémorragique dès que les temps trouvés dépassent le double des temps du sang témoin).

Le Docteur Favre-Gilly s'est personnellement rarement servi du test de tolérance à l'Héparine, en raison de sa lenteur d'exécution qui en fait parfois trop attendre la réponse dans des syndromes hémorragiques où une décision urgente s'impose, en raison aussi de son imprécision, liée à la difficulté du choix du témoin. Il lui paraît préférable de recourir, en plus du temps de Quick, à la simple mesure du temps de coagulation, ou à celle du temps de Howell, qui s'allonge assez fidèlement au-dessous du taux critique de prothrombine et reviennent automatiquement à une valeur normale dès que ce taux critique est dépassé. Lorsqu'un sujet hypoprothrombinique est transfusé, le contrôle de l'efficacité de cette transfusion peut donc être assuré par la double mesure du temps de coagulation et du temps de Quick, comme il apparaît dans l'observation N° 30.

Une difficulté se pose lorsqu'une hémorragie survient alors que le malade reçoit déjà de la Dicoumarine et que l'on n'a pas encore abandonné l'Héparine. Si le temps de Quick est très allongé, si le temps de coagulation est modifié, on ne sait pas dans quelle mesure c'est la Dicoumarine ou l'Héparine qui en sont responsables. La

mesure qui paraît alors la plus utile est celle du temps de thrombine que seule l'Héparine peut allonger, alors qu'il n'est pas influencé par la Dicoumarine. Le cas s'est posé dans une de nos observations

Les examens de sang perdent évidemment toute leur valeur s'ils sont pratiqués plusieurs heures après l'abandon de la Dicoumarine, ou après des transfusions sanguines massives.

Le *Diagnostic Différentiel* ne doit pas se poser si l'on possède à la fois la notion du traitement anticoagulant, la certitude de l'hémorragie et les troubles correspondants de la coagulation sanguine.

Mais il est des cas où l'on sait que le malade suit un traitement anticoagulant, et où l'on peut discuter entre une hémorragie ou une autre complication survenant au cours de ce traitement. C'est ainsi qu'un hématome survenant une fois dans une cuisse déjà thrombosée a fait d'abord penser à une progression de la thrombose. C'est ainsi que l'hémisindrome cérébelleux de l'observation N° 26 a fait évoquer une phlébite cérébrale, que le syndrome péritonéal de l'observation N° 25 a fait croire à une thrombose mésentérique, et que l'hématome périrénal de l'observation N° 30 a fait porter d'abord le diagnostic de cholécystite aiguë. Plusieurs fois, des malaises avec tendance lipothymique qui ont signé des hémorragies internes, ou précédé des hémorragies digestives, ont fait craindre une embolie pulmonaire. Enfin, les vomissements qui, dans l'observation N° 27, ont signé le début de l'hémorragie méningée ont été considérés au début comme témoignant d'une simple intolérance médicamenteuse. Dans tous ces cas, lorsque l'hémorragie ne s'extériorisait pas en temps voulu pour aider au diagnostic, ce sont les examens de sang immédiats qui ont le plus rendu service pour confirmer la notion de diathèse hémorragique.

A l'inverse, il est des cas, beaucoup plus rares, où la diathèse hémorragique est évidente, mais où, par suite d'un interrogatoire impossible, on ignore que le malade a été soumis à un traitement anticoagulant. Pour peu que des transfusions sanguines aient corrigé le trouble sanguin, le diagnostic immédiat devient pratiquement impossible. Le cas ne s'est pas produit dans les 30 cas rapportés ici, puisque, par définition, ils concernaient tous des sujets dont on savait qu'ils suivaient un traitement anticoagulant. Mais le Professeur Croizat et le Docteur Favre-Gilly nous ont confié l'observation suivante qui mérite d'être rapportée ici :

M. Ber... Claudius, 54 ans, est hospitalisé un an à l'hôpital Jules-Courmont pour tuberculose du sommet du poumon droit en 1950. Il reprend son travail en 1951. Le 8 août 1951, il entre d'urgence dans le service du Professeur Croizat pour syndrome hémorragique grave : 4 jours plus tôt, il a fait une hématurie, suivie le lendemain d'hématémèse et de melaena.

A l'entrée, malade en état d'anémie aiguë, ininterrogeable, avec une hypotension à 6, ou pouls incomptable. Il reçoit des transfusions sanguines massives, fait encore une hémoptysie, puis son hématurie s'arrête 2 jours plus tard. Un bilan de coagulation n'est pratiqué qu'après les transfusions sanguines, le temps de coagulation est alors normal et le taux de prothrombine est de 40 %. Le malade se remonte peu à peu. Une investigation complète ne montre qu'une géode du sommet droit susceptible d'expliquer l'hémoptysie, mais les explorations radiologiques du rein et du tube digestif ne montrent aucune lésion à l'origine des hémorragies. C'est alors qu'au cours d'une conversation avec le médecin traitant on apprend que celui-ci, craignant pour son malade un début de phlébite du mollet droit, 8 jours avant le début de son hématome, lui a prescrit de fortes doses d'Acavyl : 6 comprimés le premier jour, 4 comprimés le deuxième, 2 comprimés le troisième jour. C'est 5 jours après la prise du dernier comprimé que s'est déclaré le syndrome hémorragique. La mesure du taux de prothrombine n'a été effectuée qu'après les transfusions sanguines.

Le *Diagnostic Etiologique* consiste, en connaissant l'anticoagulant utilisé, à savoir par quel mécanisme précis il a déclenché ou favorisé les hémorragies. L'inventaire doit être alors plus clinique qu'hématologique, il repose sur un interrogatoire détaillé du malade, de son entourage et de son personnel soignant.

La cause la plus évidente, que nous avons relevée dans 4 cas, est une injection intramusculaire d'antibiotique, faite au cours du traitement anticoagulant, et qui a, 4 fois, provoqué un hématome de la fesse ou de la cuisse. Dans plusieurs autres cas, il y a eu faute technique dans l'administration de la médication. Avec l'Héparine, on relève 2 fois une héparinisation continue en goutte à goutte, insuffisamment contrôlée (Observations N^{os} 6 et 7), et 2 autres fois une erreur dans les doses (Observations N^o et 29). Ces erreurs ont été dues une fois à la confusion d'une Liquémine en flacons, titrant 5.000 unités par cm³ et d'une Liquémine en ampoules, actuellement retirée du commerce, titrant 10.000 unités par cm³, et l'autre fois à une erreur d'interprétation à la suite d'un coup de téléphone entre le médecin et l'infirmière, le médecin ayant dit de faire 50 mgrs par injection et l'infirmière ayant lu sur le flacon qu'un cm³ contenait 50 mgrs a cru que le flacon entier contenait 50 mgrs alors que, contenant 5 cm³, il comportait 250 mgrs. Enfin, en 3 cas, l'hémor-

ragie est survenue alors que le malade recevait des injections espacées de 100 mgrs d'Héparine à la fois, alors que des injections plus rapprochées de 50 mgrs n'avaient pas fait saigner.

Avec la Dicoumarine ou ses analogues, on relève une fois une dose excessive par erreur dans la transmission de l'ordonnance (4 comprimés par jour de Tromexane au lieu de 4 moitiés de comprimé par jour dans l'observation N° 5), et 4 fois des doses excessives ont été données, soit sans contrôle initial du taux de prothrombine, soit sans contrôles assez rapprochés au cours du traitement.

Au total, dans 17 cas, on relève un défaut dans l'utilisation des médications.

Dans les 14 autres cas, où la thérapeutique paraît irréprochable, on relève 12 fois sur 13 un point d'appel hémorragique constitué par une lésion organique :

- 1 cas de hernie diaphragmatique de l'estomac à l'origine de melaena,
- 1 cas d'hémorroïdes à l'origine de rectorragies,
- 5 cas de tumeurs gastro-intestinales à l'origine d'hémorragies digestives.
- 2 cas de chute d'escarre 10 ou 12 jours après électro-coagulation d'hémorroïdes en un cas et du col utérin dans l'autre cas,
- 1 cas d'hypertension chez une femme âgée qui paraît avoir joué dans la détermination d'une hémorragie cérébro-méningée.

Ainsi, dans la plupart des cas, on trouve, soit un défaut de prescription, ou d'application de la prescription, soit un facteur hémorragipare chez le malade. Au total, une explication est fournie pour 29 sur 30 de ces hémorragies.

VII. — LE PRONOSTIC

Le pronostic est fonction d'une série de facteurs dont il est important de tenir compte. Le facteur principal est, à notre avis, la localisation de l'hémorragie : dans nos deux cas mortels, la cause de la mort a été la localisation, cérébro-méningée, ou intra-péritonéale de l'hémorragie. D'autres hémorragies sont alarmantes par leur abondance et l'état d'anémie aiguë qu'elles provoquent, ce sont les hémorragies digestives. D'autres peuvent le devenir par leur durée, ce sont les hématuries. Certaines hémorragies cérébrales peuvent

laisser des séquelles, de même les hématomes, qui sont gênants par la durée de leur résorption.

Le second facteur qui joue dans l'établissement du pronostic est le choix de l'anticoagulant : l'Héparine comporte (le risque mortel mis à part) un pronostic plus favorable que la Dicoumarine, parce que les hémorragies ne survivent que quelques heures à son abandon, et qu'il est toujours possible de recourir à une neutralisation immédiate par le Sulfate de Protamine.

En matière de Dicoumarine, le pronostic dépend aussi de la réponse du taux de prothrombine à la Dicoumarine, de la vitesse de réascension de ce taux après abandon de la Dicoumarine, et de sa réponse aux transfusions sanguines. Une paresse de la formation de la prothrombine indique une certaine insuffisance hépatique, témoignant parfois d'une véritable intoxication par la Dicoumarine, et pouvant être de mauvais augure.

Le sexe et l'âge ne jouent pratiquement pas dans le pronostic.

VIII. — LE TRAITEMENT

Le traitement comporte plusieurs étapes dont la première est l'abandon immédiat des anticoagulants, la seconde l'administration d'antagonistes, et la troisième la transfusion sanguine.

1° *L'abandon de la médication anticoagulante.*

Dans 27 cas sur 30, l'abandon de la médication anticoagulante fut la première décision prise. En réalité, en 2 cas, où le malade avait recouru à des doses massives et espacées d'Anathrombase la médication avait déjà été abandonnée depuis 2 ou 3 jours, ce qui n'a pas empêché l'hémorragie de se déclarer. Dans les 26 autres cas, c'est l'apparition de l'hémorragie qui décida de l'abandon de la médication. En réalité, cet abandon fut contemporain du début de l'hémorragie dans 23 cas sur 26, dans les 3 autres cas, il ne fut pas décidé assez tôt parce que l'hémorragie ne fut pas reconnue immédiatement : 2 cas d'hémorragie intra-abdominale, 1 cas d'hémorragie cérébro-méningée à débuts trompeurs. Deux de ces 3 cas évoluèrent vers la mort ; on ne peut que regretter, surtout dans le cas de l'Héparine, d'avoir maintenu la médication quelques heures de trop. Dans les

23 cas où l'abandon de la médication fut vraiment immédiat, il faut distinguer les 9 malades traités à l'Héparine, où le seul abandon de la médication suffit le plus souvent à enrayer l'hémorragie en quelques heures, et les 16 malades qui recevaient de la Dicoumarine ou l'un de ses analogues, et dont les hémorragies continuèrent souvent plusieurs jours, amenant à pratiquer plusieurs fois des transfusions sanguines. Parmi les 27 cas où la médication anticoagulante fut abandonnée, si nous exceptons les 2 cas mortels, nous pouvons distinguer 11 cas où la médication anticoagulante fut plus tard reprise sans inconvénient, et qui ne firent aucune complication, et 14 cas où l'on ne chercha pas à reprendre la médication, et parmi lesquelles 4 firent une rechute de leur thrombose. Ces chiffres tendent à faire admettre qu'après avoir abandonné quelques heures l'Héparine ou quelques jours la Dicoumarine, on a souvent intérêt à les reprendre à doses plus modérées.

Enfin, nous devons dire que, dans 3 cas sur 30, la médication anticoagulante ne fut pas interrompue, mais seulement diminuée dans ses doses, en raison du caractère bénin des hémorragies ou trop évolutif de la thrombose (en ce cas transfusion et héparinisation furent menées parallèlement).

2° *L'administration de substances antagonistes* a été plus rarement pratiquée.

Le Sulfate de Protamine n'a été donné qu'à 2 cas sur 12 des hémorragies provoquées par l'Héparine : il a eu un effet remarquable, immédiat, à la fois clinique et hématologique, neutralisant l'Héparine en quelques minutes (observations N^{os} 6 et 8), mais il n'a pas été nécessaire dans les 10 autres cas.

La Vitamine K2 intraveineuse à la dose de 100 mgrs par 24 heures a été utilisée dans 11 cas sur 18 des cas d'hémorragies par la Dicoumarine ou ses analogues. Elle a paru sans effet, l'ascension du taux de prothrombine se produisant aussi rapidement dans les observations où l'on s'est contenté d'interrompre la médication. Le Docteur Favre-Gilly n'a malheureusement pas pu expérimenter la Vitamine K1 qui corrigerait l'hypoprothrombinémie provoquée par la Dicoumarine, au dire d'un certain nombre d'auteurs, dont J.-P. Soulier.

3° *Les transfusions sanguines.*

Dans 9 cas, on a dû recourir aux transfusions sanguines :

- 2 fois sur 12 chez les malades traités par l'Héparine,
- 7 fois sur 18 chez les malades traités par la Dicoumarine ou ses analogues.

Dans les cas où l'Héparine était en jeu, la transfusion n'a été dictée que par l'abondance de l'hémorragie en un cas, par sa persistance liée à la nécessité de continuer l'Héparine dans le second cas. En aucun cas, il n'a été nécessaire de recourir à une transfusion pour corriger l'allongement du temps de coagulation.

A l'opposé, chez les malades traités par la Dicoumarine, les transfusions ont été nécessaires 7 fois sur 18, pour élever le taux de prothrombine au-dessus de son taux critique, en raison de l'inefficacité de la Vitamine K. En 2 cas, il a même fallu les répéter plusieurs jours de suite, en raison de leur effet temporaire sur le taux de prothrombine et de la persistance des hémorragies.

4° *Problème des indications chirurgicales.*

En 2 cas seulement, on eut recours à un geste chirurgical : incision d'un hématome abdominal qui a saigné abondamment pendant cinq jours (observation N° 25), laparatomie exploratrice dans le cas de l'hémorragie intra-péritonéale (observation N° 26), où la mort suivit de quelques heures l'opération. Ces 2 cas inclinent plutôt à repousser tout geste chirurgical, d'autant plus que, dans les autres cas, les hémorragies ont cessé et les hématomes se sont résorbés sans intervention.

5° *Les moyens de prévention.*

On peut se demander combien d'accidents hémorragiques auraient pu être évités si l'on avait pris plus de précautions. Nous distinguerons ceux qu'il aurait été facile d'éviter, ceux qu'on aurait peut-être pu éviter et ceux qu'il aurait été difficile d'éviter.

1. — *Accidents qu'il aurait été facile d'éviter.*

Dans 9 cas sur 30, on aurait certainement pu éviter les hémorragies :

— si l'on n'avait pas pratiqué d'injections intramusculaires qui furent à l'origine de 4 hématomes de la fesse ou de la cuisse,

— s'il n'y avait pas eu d'erreur de prescriptions ou d'application des prescriptions (3 cas) et, enfin, si l'on n'avait pas eu recours à l'héparinisation continue en goutte à goutte (2 cas).

2. — *Accidents qu'on aurait pu peut-être éviter.*

Dans 9 cas sur 30, on aurait peut-être pu éviter les hémorragies :

— si les doses d'Héparine avaient été de 50 milligrammes au lieu de 100 mgrs par injection (3 cas) ;

— si les doses de Dicoumarine, de Tromexane ou de Pindione avaient été données plus modérément en tenant compte de taux assez bas de prothrombine ou si les dosages de prothrombine avaient été pratiqués plus fréquemment ou si on leur avait adjoint par sécurité des tests de tolérance à l'Héparine (6 cas).

3. — *Accidents qu'il était plus difficile d'éviter.*

Dans 12 cas sur 30, il n'y eut pas d'erreur dans la technique d'administration des médicaments. L'hémorragie a été due 11 fois sur 12 à une lésion organique locale qui a servi de point d'appel. Dans ces conditions, il aurait été difficile de l'éviter, mais il aurait certainement été préférable de recourir dans tous ces cas à l'Héparine dont les hémorragies sont plus faciles à enrayer que celles de la Dicoumarine.

En 1 cas pourtant, il n'y eut aucun point d'appel hémorragique, ni aucune faute technique, pour expliquer cette hémorragie cérébelleuse survenue au quatrième comprimé de Pindione par suite d'une chute trop rapide du taux de prothrombine que rien ne pouvait faire prévoir.

CHAPITRE IV

LEÇONS TIRÉES DES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES SURVENUS AU COURS DES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS

De nos 30 observations, et de certaines observations rapportées par d'autres auteurs, il est possible de tirer une série de résolutions qui pourront peut-être aider à l'avenir à diminuer la fréquence de ces accidents.

Trois points méritent d'être précisés :
Comment prévenir ces hémorragies.
Comment reconnaître ces hémorragies.
Comment traiter ces hémorragies.

1° *Savoir prévenir ces hémorragies.*

Pour prévenir ces hémorragies, il y aurait intérêt à suivre un certain nombre de règles :

1) *Pratiquer un examen clinique minutieux et mener un interrogatoire serré, afin de dépister les affections susceptibles de favoriser les hémorragies* : affections générales comme hypertension, affections locales comme les hémorroïdes, les cancers ou polypes du tube digestif, les ulcères gastro-duodénaux, les hernies diaphragmatiques de l'estomac, les calculs du rein, etc... De telles découvertes ne peuvent offrir une contre-indication à un traitement anticoagulant que s'il s'agit de traitement préventif ou de thrombose minime (thrombose variqueuse, par exemple), le risque hémorragique pouvant alors l'emporter sur le risque thrombosant. Mais, dans tous les cas où une thrombose menace par son extension ou ses embols, le risque hémorragique passe au second plan, et l'on ne saurait refuser un traitement anticoagulant, sauf peut-être au sujet hypertendu et âgé. Dans tous les autres cas, on pourra recourir à la médication anticoagulante,

mais en choisissant l'Héparine, que l'on pourra arrêter ou neutraliser facilement à la moindre hémorragie, et que l'on aura intérêt à utiliser à petites doses souvent répétées.

2) *Chercher à éviter toutes les erreurs qui pourraient se glisser dans l'administration des médicaments.* Toujours prendre le temps de rédiger une ordonnance détaillée en précisant pour l'Héparine le nombre des injections par 24 heures, leur horaire, et la dose de chaque injection, qu'on aura intérêt à exprimer en centimètres cubes et en milligrammes : ne jamais prescrire d'héparinisation continue en goutte à goutte. Pour la Dicoumarine ou ses analogues, on précisera le nombre des comprimés à prendre par 24 heures ou, si l'on aime mieux, le nombre de moitiés de comprimés, en s'assurant qu'il n'existe pas dans l'esprit du malade ou de l'infirmière une confusion entre le comprimé et le demi-comprimé. On évitera de se borner à des prescriptions orales, en particulier téléphoniques, qu'on doublera toujours d'une ordonnance écrite. En suivant son malade, le médecin aura intérêt à regarder le flacon d'Héparine ou le tube de Tromexane ou de Pindione, et à regarder l'infirmière préparer son injection d'Héparine ou le malade prendre son comprimé. De cette façon, il pourra parfois relever des erreurs regrettables.

3) *Eviter de prescrire au cours d'un traitement anticoagulant des injections intramusculaires d'antibiotiques* (pénicilline ou streptomycine) ou de tonicardiaques (solucamphre) ou de médications calmantes (morphine) et tâcher de ne donner des médications que per os ou en suppositoires, afin d'éviter les hématomes de la fesse ou de la cuisse. Cependant, si les injections paraissent indispensables, recourir plutôt à l'Héparine en s'arrangeant pour faire les injections intramusculaires assez loin dans le temps des injections intraveineuses d'Héparine. Si l'on recourt à la Pindione ou au Tromexane, ce sera à petites doses, en cherchant à maintenir le taux de prothrombine au-dessus de 40 %.

4) *S'abstenir de pratiquer des infiltrations lombaires* pour lutter contre une thrombose déjà traitée par les anticoagulants. S'en abstenir surtout si le malade est à la Dicoumarine, au Tromexane ou à la Pindione. S'il est à l'Héparine, l'infiltration lombaire devient pénible à condition d'interrompre l'Héparine plusieurs heures avant et après l'infiltration, et au besoin de vérifier le temps de coagulation juste avant l'infiltration.

5) *Tenir compte en milieu chirurgical des conditions opératoires* : en principe ne recourir qu'à l'Héparine pendant les 4 ou 5 premiers jours post-opératoires, maintenir l'Héparine tant qu'un drain ou des mèches ne sont pas enlevées, afin de pouvoir l'interrompre le jour où on retirera drain et mèche, et ne la reprendre que plusieurs heures plus tard. On aura également avantage à préférer l'Héparine à la Dicoumarine dans les suites des interventions qui ont comporté une électrocoagulation et risquent l'hémorragie par chute d'escarre au dixième ou au douzième jour. Il conviendra également de maintenir à l'Héparine seule tout malade susceptible d'être réopéré d'urgence, l'Héparine pouvant seule être interrompue ou neutralisée quelques heures avant sans risque hémorragique pour l'intervention.

6) *Tenir compte, enfin, des possibilités du laboratoire*. Si l'on est loin d'un laboratoire compétent, ou si l'on redoute d'imposer des dosages répétés au malade, il vaut parfois mieux recourir à l'Héparine qu'à la Dicoumarine, car l'Héparine peut être injectée chez l'adulte à la dose de 300 mgrs par jour en 6 injections de 50 mgrs, pratiquement sans surveillance hématologique et sans grand danger, alors que la Dicoumarine nécessite, à notre avis, avant tout traitement et ensuite au moins deux fois par semaine, au cours du traitement, des mesures du taux de prothrombine, souvent utilement complétées par des tests de tolérance à l'Héparine *in vitro* (qui avertissent du danger hémorragique quand les temps trouvés sont plus du double des temps témoins), ou si ces tests sont difficiles à pratiquer, par de simples temps de coagulation (dont l'allongement doit mettre en éveil).

On aurait intérêt à interdire l'Anathrombase et l'Acavyl et à ne plus prescrire que Tromexane et Pindione, que les pharmaciens ne devraient délivrer que par petites doses qu'on obtiendrait avec des bons de substances toxiques en présentant régulièrement les relevés des dosages.

2. — *Savoir reconnaître ces hémorragies.*

Le plus souvent, l'hémorragie est vite extériorisée et facile à reconnaître, mais parfois il s'agit d'hémorragie interne ou d'hématome profond qu'on ne reconnaît pas toujours assez tôt pour décider de l'abandon de la médication anticoagulante. Pour prendre précocement les mesures nécessaires, il paraît possible de fixer les règles suivantes :

1) *Tout tableau de shock, ou toute tendance lipothymique, doivent au cours d'un traitement anticoagulant faire redouter une hémorragie interne, pratiquer immédiatement un temps de coagulation et un taux de prothrombine, et suspendre quelques heures la médication anticoagulante jusqu'au moment où le diagnostic d'hémorragie est confirmé ou non.*

2) *Toute céphalée, tout vomissement inopiné, tout vertige, toute maladresse de geste ou de parole, doivent, au cours d'un traitement anticoagulant, faire redouter une hémorragie cérébro-méningée, pratiquer un temps de coagulation et un taux de prothrombine, et suspendre au besoin rapidement l'anticoagulant en cause.*

3) *Toute scène douloureuse abdominale, évoquant une péritonite ou une occlusion, doit faire redouter une hémorragie intrapéritonéale, pratiquer un temps de coagulation et un taux de prothrombine, et suspendre au besoin rapidement l'anticoagulant en cause.*

4) *L'examen de la teinte des urines doit être quotidien chez un sujet soumis aux anticoagulants. On peut ainsi dépister des hématuries latentes et, en fonction des résultats des examens du sang, faire suspendre la médication anticoagulante. Se méfier de la teinte rouge orangé donnée par la Pindione aux urines, ne pas la confondre avec une légère hématurie.*

5) *Des réactions de Weber dans les selles peuvent être utiles pour dépister des melaena occultes chez certains malades et suspendre leur médication anticoagulante ou les transfuser.*

3. — *Savoir traiter ces hémorragies.*

Une fois immédiatement décidé l'abandon de la médication anticoagulante, on se trouve en présence de règles différentes suivant que le malade recevait de l'Héparine ou de la Dicoumarine.

1) *Si le malade était à l'Héparine, le simple abandon de la médication suffit le plus souvent à enrayer l'hémorragie en quelques heures. Si cela ne paraît pas suffire, on peut compléter par une injection intraveineuse de Sulfate de Protamine, qui neutralise admirablement l'Héparine in vitro et in vivo. Les transfusions sanguines sont rarement nécessaires : elles sont parfois imposées par l'abondance des hémorragies, d'autres fois par leur répétition, surtout lorsque la poursuite du traitement anticoagulant est indispensable.*

2) *Si le malade est à la Dicoumarine, au Tromexane ou à la Pindione*, il faut immédiatement suspendre la médication. La *Vitamine K2* peut être donnée, mais sans grand espoir d'efficacité, alors que la *Vitamine K1* serait pour certains rapidement efficace. Seules, les transfusions sanguines, au besoin répétées, permettent de relever le taux de prothrombine insuffisant et d'arrêter en quelques heures des hémorragies qui auraient duré quelques jours.

3) *De toute façon*, une fois la médication anticoagulante interrompue et l'hémorragie arrêtée, il faut savoir ne pas craindre de prescrire à nouveau un traitement anticoagulant à doses modérées, afin d'éviter des thromboses qui se déclarent souvent après ces hémorragies, et en particulier après les hématomes.

Si toutes ces règles étaient appliquées, on pourrait réduire considérablement la fréquence des accidents hémorragiques ou les enrayer plus rapidement.

Il reste néanmoins que, malgré toutes les précautions, on aura parfois la malchance de se trouver en présence d'une hypersensibilité à la Dicoumarine, l'hémorragie survenant avant même qu'on ait eu le temps de vérifier l'abaissement normalement rapide et marqué du taux de prothrombine (le cas est arrivé 2 fois dans la série de 30 observations relatées plus haut). Il reste aussi que, même avec l'Héparine donnée à petites doses espacées, on pourra, de temps à autre, voir se déclarer une hémorragie qu'on n'avait pas techniquement prévue. Or, quel que soit l'anticoagulant en cause, si, par malheur, cette hémorragie se produit dans une région où elle risque d'emblée de produire des désordres irréremédiables, le traitement immédiatement et correctement mis en œuvre ne pourra pas toujours éviter une évolution mortelle ou des séquelles : c'est le cas pour les redoutables hémorragies du système nerveux central.

On peut donc conclure qu'en dépit de multiples précautions, les médications anticoagulantes garderont toujours un certain risque qu'il faudra mettre en balance avec le risque de l'affection thrombotique en cause chaque fois que se discute leur indication.

CONCLUSIONS

L'auteur rapporte 30 observations d'hémorragies survenues au cours de traitements anticoagulants.

1° Par rapport à une série de 370 traitements anticoagulants, la proportion de ces accidents hémorragiques a été de 8,2 %.

Ils ont été plus fréquents dans les traitements curatifs que dans les traitements préventifs, en milieu médical qu'en milieu chirurgical, chez l'homme que chez la femme, avec une plus forte proportion au-delà de 60 ans.

Ils sont survenus plus souvent chez les malades traités à la Dicoumarine que chez les malades traités à l'Héparine, au Tromexane ou à la Pindione.

2° Les hémorragies les plus fréquentes ont été les hématomes, les hématuries et les hémorragies digestives. Plus rares furent les épistaxis, les hémoptysies, les métrorragies, les hémorragies des séreuses et du système nerveux central.

La plupart des malades se sont contentés de faire une hémorragie isolée. Trois d'entre eux seulement ont fait une véritable diathèse hémorragique.

3° L'évolution a été variable suivant les cas : bénigne, le plus souvent, l'hémorragie s'arrêtant d'elle-même après l'abandon des anticoagulants (18 cas sur 30) ; mais, souvent aussi, plus sérieuse, l'hémorragie entraînant un état de shock qui n'a cédé qu'après transfusion sanguine (9 cas sur 30) ; enfin, dans 2 cas, l'évolution a été mortelle en raison de la localisation (péritonéale et méningée) et, dans 1 cas, il y a eu des séquelles neurologiques (hémisyndrome cérébelleux). Les hémorragies par la Dicoumarine ont été, dans l'ensemble, plus graves que les hémorragies par l'Héparine.

4° Le traitement de ces hémorragies consiste en tous les cas en l'abandon immédiat de la médication anticoagulante. Cette technique, complétée au besoin d'une neutralisation par le Sulfate de Protamine, suffit le plus souvent pour les hémorragies par l'Héparine, alors que

les hémorragies par la Dicoumarine, plus durables, nécessitent souvent des transfusions sanguines.

5° L'explication de ces hémorragies se trouve parfois dans l'administration de doses excessives d'anticoagulants. Avec l'Héparine, on peut incriminer, soit l'héparinisation en goutte à goutte, soit une erreur d'application de la prescription, soit de trop fortes doses discontinuées.

Avec la Dicoumarine ou ses analogues, on relève surtout le danger des doses massives d'Anathrombase ou d'Acavyl, des traitements poursuivis sans dosage de prothrombine assez répétés, et des erreurs dans l'application des prescriptions.

Mais l'élément le plus souvent responsable de la localisation d'une hémorragie est la présence d'une affection organique créant le point d'appel hémorragique : tumeur du tube digestif, hémorroïdes, hernie diaphragmatique de l'estomac, calculs du rein, etc...

Signalons, enfin, le danger des chutes d'escarre hémorragiques après électrocoagulation et celui des injections intramusculaires d'antibiotiques génératrices d'hémorragies.

C'est donc en surveillant de très près, au laboratoire, les traitements anticoagulants qu'on peut éviter en partie les accidents hémorragiques, mais plus encore en précisant par un examen chimique minutieux les points d'appel hémorragiques possibles et en choisissant l'anticoagulant en fonction du risque hémorragique.

Vu,
Le Doyen :
H. HERMANN.

Vu,
Le Président de la Thèse,
WERTHEIMER.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 21 Juin 1954.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
André ALLIX

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMSON L. — Hajhlödning efter dikumarinbeandlung.
Svinska Lakartidn 40, 2.336-2.339. 1943.
- AGGELER P. — Heparin and Dicumarol anticoagulants.
California and West. Med. 66 : 71-77 (Feb.) 1946.
- ALLEN E.-V., HIMES E.-A., KVALE W.-F. et PARKER M.-W. — The use of discumarol as an anticoagulant Experience in 2.307 cases.
Am. Int. Med. 27 : 371-381 (Sept.) 1947.
- ALLEN E.-U. — The chemical use of anticoagulants. Report of treatment with dicumarol in 1686 post operative cases.
J. A. M. A. 134 : 323-329 (May 24) 1947.
- BARKER M.-W., CROMMER H.-E., HURN W. and WAUGH J.-P. — Use of dicumarol in prevention of postoperative thrombosis and embolism with special reference to dosage and a safe administration.
Surgery 17 : 207-217 (Feb.) 1945.
- BAUER G. — Considérations sur l'évolution, le diagnostic et le traitement des Thromboses veineuses et des Embolies pulmonaires.
Lyon Chir. 42 : 6, 656.
- BEAUMONT J.-L., MAURICE P., ROGOWSKY M. et LENÈGRE J. — Les Accidents du traitement anticoagulant.
Sem. Hôpit. 28-46 : 1932-1952.
- BRUELLIUS S. — Dicoumarin in clinical use : studies on its prophylactic and therapeutic value in the treatment of thrombo-embolism.
Acta Chir. Scandinav. 92, Suppl. 100 : 219, 1945.
- CHENEY G. — Instructive case of dicumarol hemorrhage.
Stanford M. Bull. 5 : 175-181. Nov. 1947.
- CREYSSSEL et LEYNAUD. — Hemorrhage of hemophilic type following of excessive dose of dicumarol. Case.
Lyon Chir. 42 : 110-114. Janv.-Févr. 1947.
- DELANNOY, LAGACHE et GAUTHIER. — Hémorragie rétropéritonéale et péri-rénale à la suite d'infiltration lombaire pendant un traitement au dicoumarol.
Mém. Acad. Chir. 77 : 311-312. Mars 14. Avril 4. 1951.
- DELLA SANTA. — Un nouvel anticoagulant de synthèse : Le Tromexane.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 79 195. 1949.
- DRAPER A.-J. — Dicumarol poisoning.
J. A. M. A. 136 : 171-172 (Janv. 17) 1948.

- DRAPER A.-J. — Discumarol poisoning
Lancet : 420-422 (Sept. 20) 1947.
- DUFF and SHULL. — Fatal hemorrhage in dicoumarol poisoning. With report of necropsy.
J. A. M. A. : 762-766 (March. 19) 1949.
- FAVRE-GILLY, MOLHO, M^{lle} ITHIER, COTTE J., FROMENT R. — Un nouvel anticoagulant de synthèse : la phényl indane dione ; Comparaison avec le dicoumerinyl acétate d'éthyle.
Revue Lyonnaise de Médecine 2-17-1953.
- FAVRE-GILLY J. M^{me} BOREL-MILHET (J.) M^{lle} BRUEL M. et GARNIER M. — Le traitement des thrombophlébites et des embolies pulmonaires depuis l'avènement des anticoagulants.
Jour. Méd. Lyon, 748-215-1951.
- FAVRE-GILLY J. FORMENT R., GONIN A., M^{lle} ITHIER S. et M^{me} BOREL-MILHET — Notes sur le traitement de 60 thromboses artérielles ou veineuses par la dicoumarinyl acétate d'éthyle.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 9 et 10, 353. 1951.
- FAVRE-GILLY J., M^{lle} ITHIER, BLANC R. M^{me} BOREL-MILHET, M. F., CROIZAT P. et FORMENT R. — La médication anticoagulante dans la prévention et le traitement des accidents veineux post-opératoires.
- FAVRE-GILLY J., SAUTOT J., GAUTHIER R. et M^{lle} MILHET M. F. — L'héparinisation en chirurgie vasculaire.
Lyon Chirurgical 45-7-198-1950.
- FROMENT R., GONINA., CAHEN P., M^{lle} ITHIERS et GAUTIER F. — De la médication anticoagulante dans les thromboses coronariennes.
Revue Lyonnaise de Médecine 3-411-1954.
- GENNES L. (De) et BEAUMONT. — L'embolie pulmonaire, cause d'hémorragie dans 2 cas de phlébite traités par le Tromexane.
Presse Médicale, 19 janv. 1952. 60, 61.
- GOLSTEIN R. et WOLFF L. — Hémorragie pericarditis in acute myocardial infarction treated with dihydroxycoumarin.
J. A. M. A. 146 - 616-621, June 16, 1951.
- HENDRICK J. W. in discussion in ALLEN A. W. UMTOM R. R. and DONALDSON G. A. - Venous thrombosis and pulmonary embolism.
J. A. M. A. 133 - 1276 (Avril 26) 1947.
- JORPES. — Heparin in the treatment of thrombosis.
Oxford University Press. London, New-York, Toronto, 1946.
- KEYES. - J. W. and SCHAFFER C. F.
J. A. M. A. 119, 882, 1942.
- KOLLER F. — Die Prophylaxie und Therapie der Thrombosis mit Antikoagulantis.
16.3 - 184. 1949.
- KOLLER F. et PEDRAZZINI A. — Danger of uncontrolled dicumaroltherapy.
Schweiz. Méd. Wochenschr. 77 : 911-913 (Aug. 30) 1947.

- LAM C. R. — Heparin Administration Methods and results in 30 cases.
Henry Ford Hôpital - Détroit.
- LARRIEU-BOUBÉE M^{me}. — La Vit. K. dans le traitement des hypoprothrombinémies secondaires à la dicoumarine.
Thèse Paris 1952.
- LEHMANN J. — Treatment and prevention of thrombosis with methylene bis. (4 hydroxycoumarin).
Lancet : 611-613 (May 15) 1943.
- LEVAN J. B. — Dicoumarol therapy.
Ann. Int. Méd. 25 : 941-950. Déc. 1946.
- LIAN C. SIGUIER F., VELTI J. J. - COBLENTZ B., NEDEY et BREYNAERT. — Réflexions sur un nouvel anticoagulant : l'ester éthylique de l'acide di-3-3'4 oxycoumarinyl acétique.
Semaine Hôpit. Paris. 1511-1950.
- MARPLE and WRIGHT. — Thrombo embolic conditions and their treatment with anticoagulants.
Charles C. Thomas Publisher Springfield - Illinois (U.S.A.)
- MEUSER H. — Hémorragie secondaire après prostatectomie due à l'usage du dicoumarol.
Wien. Klin. Wchnschr 65 : 469-471 - Juli 29, 1949.
- MILLERJAN et DRUSQUER J. K. — Case of dicoumarol poisoning.
Brit. M. J. 2 = 904 (nov. 20) 1948.
- MORELL I. A. — Hematuria.
Minerva Med. 1 : 159-161 - Jan. 27, 1951.
- MURRAY and BEST. — The use of heparin in thrombosis.
Ann. Surg. 108-163. 1938.
- NELSON and WASHINGTON T. B. — Gross hematuria following dicoumarin.
J. Urol. 57 : 396-399 - Feb. 1947.
- NOTTER A. et NOEL G. — Accidents graves dus aux erreurs de posologie de la dicoumarine dans la prévention et le traitement des phlébites du post-partum.
Lyon Médical 300 - 1950.
- O'CONNOR W. R., PRESTON F., W., and THETS F. V. — Hémorragie rétro-péritonéale au cours d'un blocage sympathique lombaire pendant un traitement au dicoumarol.
Ann. Surg. 131 : 575-580 - avril 1950.
- PARAF, LEWIS et ROBINEAUX R. — Accidents hémorragiques après traitement par le dicoumarol.
Bull. et Mem. Soc. de Med. des Hôp. de Paris 64 : 444-449 - Avril 23-30. 1948.
- PIGEAUD H. et NOTTER A. — Une forme inédite d'anémie du nouveau-né, intoxication par le dicoumarol administré intempestivement à la mère la veille de l'accouchement.
Bull. Soc. Obstétr. 1.393. 1949.

- PRANDONI A. et WRIGHT J. S. — The anticoagulants heparin and the dicumarine 3.3 methylene bis (4 hydroxy comarin).
Bull. New-York Acad. Med. 18 : 433-455.
- PRIESTLEY - ESSEX - BARKER. — Heparin in thrombophlebitis.
Proc. Staff. Mayo Clin. 16, 60, 1941.
Surgery Gynec. Obstetr. 75, 198 - 1942.
- ROSENBLOOM D. et CRANE J. J. — Massive hematuria due to dicumarol overdose.
J. A. M. A. 132 : 924-925.
- SECCO C., and VITTONI A. — Fatal hemorrhagic syndrom.
Riforma medica 63 : 782-787 - Aug. 20 - 1949.
- SHLEVINE and LEDERER M. — Incontrolable hemorrhage after dicumarol therapy with autopsy findings.
Ann. Int. Med. 21 : 332-342 (Aug.) 1944.
- SOULIER J. P. — Etude des thromboses. Indications et utilisation des anticoagulants dans le traitement des thromboses.
Semaine Hôpit. Paris 26-70-3690-1950.
- THORSIN G. — Dicumarol poisoning with relapse.
Lancet II = 420-422 (Sept. 20) 1947.
- TRILLAT, NOTTER et GONNET. — Syndrome hémorragique sévère post-partum après absorption de doses massives de dicoumarol.
Gyneco et Obst. 47 : 48-109 - 1948.
- VACHON A. — Syndrome hémorragique transitoire lié à l'absorption excessive de dicoumarol.
Lyon Médical 179-I. - 156 - 1948.
- WEISS A. G. et HOLLANDER L. — Fatal accident provoked by small doses of hishydioxycormarin.
Presse Méd. 59 : 584 - April 25, 1951.
- WERTHEIMER P., FRIEH P. et FAVRE-GILLY J. — Les indications et les résultats du traitement médical des thrombo-phlébites et de leurs complications immédiates depuis l'introduction des nouvelles médications anticoagulantes.
Journées Internationales de Phlébologie - Aix-en-Provence 15 septembre 1950.
- WRIGHT I. S. — The use of anticoagulants in the treatment of diseases of the heart and bloodvessels.
Annals of Internal Medicine. Vol. 30.1.80.1949.
- WRIGHT L. T. et ROTHMANN M. — Death from Dicumarol.
A. M. A. Arch. Surg. 62 : 23-28 Janv. 1951.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE PREMIER. — Observations	17
1° Hématomes	19
2° Epistaxis	23
3° Hémorragies digestives	25
4° Métrorragies	31
5° Hématuries	33
6° Hémorragies abdominales	38
7° Hémorragies cérébro-méningées	41
8° Syndromes plurihémorragiques	44
CHAPITRE II. — Etude statistique de 30 accidents hémorragiques au cours de 370 traitements anticoagulants	49
CHAPITRE III. — Etude clinique des 30 observations d'accidents hémor- ragiques	55
1° Etiologie	55
2° Symptômes	55
3° Formes cliniques symptomatiques	59
4° Formes cliniques évolutives	59
5° Formes cliniques étiologiques	61
6° Diagnostic	64
7° Pronostic	69
8° Traitement	70
CHAPITRE IV. — Leçons tirées des accidents hémorragiques survenus au cours des traitements anticoagulants	75
CONCLUSIONS	81
BIBLIOGRAPHIE	83
